

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 12 月 24 日 (24.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/106473 A1(51) 国際特許分類: C07H 15/06, A61K 31/7028 //
A61P 29/00, 31/04, 37/02, 37/06, 43/00

〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/07748

(74) 代理人: 大野 彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 6 月 18 日 (18.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-176511 2002 年 6 月 18 日 (18.06.2002) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

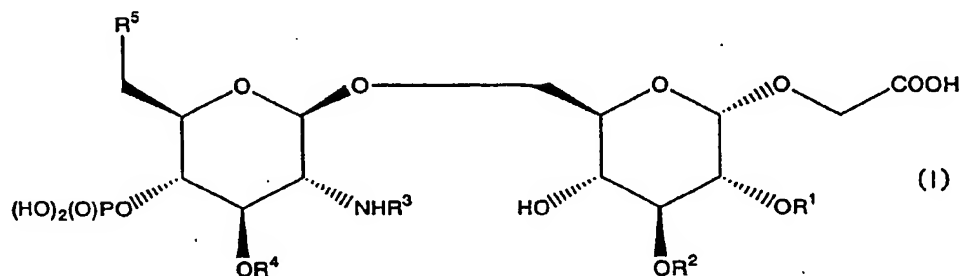
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 汐崎 正生 (SHIOZAKI, Masao) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 望月 隆 (MOCHIZUKI, Takashi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 渡辺 由紀子 (WATANABE, Yukiko) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 下里 隆一 (SHIMOZATO, Takaichi) [JP/JP];

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 1-CARBOXYMETHYL ANALOGUES OF GLUCOSYL LIPID A

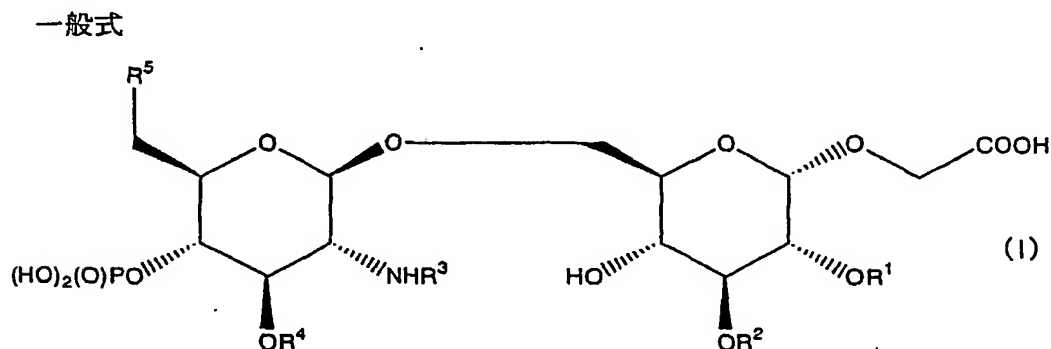
(54) 発明の名称: グルコシルリピッドA1位カルボキシメチル類縁体

(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (I), or pharmacologically acceptable salts or ester thereof; and pharmaceutical compositions containing the same as the active ingredient: (I) wherein R¹ is hydrogen, C₁₋₂₀ alkyl, C₂₋₂₀ alkenyl, C₂₋₂₀ alkynyl, or the like; R² and R⁴ are each independently, hydrogen, C₁₋₂₀ alkyl, C₂₋₂₀ alkenyl, C₂₋₂₀ alkynyl, C₁₋₂₀ alkanoyl, C₃₋₂₀ alkenoyl, C₃₋₂₀ alkynoyl, or the like; R³ is C₁₋₂₀ alkanoyl, C₃₋₂₀ alkenoyl, C₃₋₂₀ alkynoyl, or the like; and R⁵ is hydrogen, halogeno, hydroxyl, C₁₋₆ alkoxy, C₂₋₆ alkenyloxy, C₂₋₆ alkynyloxy, or the like.

[続葉有]

WO 03/106473 A1

(57) 要約:



[式中、

R^1 は、水素原子、 C_1-C_{20} アルキル基、 C_2-C_{20} アルケニル基、 C_2-C_{20} アルキニル基等、

R^2 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子、 C_1-C_{20} アルキル基、 C_2-C_{20} アルケニル基、 C_2-C_{20} アルキニル基、 C_1-C_{20} アルカノイル基、 C_3-C_{20} アルケノイル基、 C_3-C_{20} アルキノイル基等、

R^3 は、 C_1-C_{20} アルカノイル基、 C_3-C_{20} アルケノイル基、 C_3-C_{20} アルキノイル基等、

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、 C_2-C_6 アルキニルオキシ基等。]

を有する化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステル及びそれらを有効成分として含有する医薬組成物。

明細書

グルコシルリピッドA 1位カルボキシメチル類縁体

5 技術分野

本発明は、優れたマクロファージ活性抑制作用を有し、免疫抑制剤又は炎症性疾患、自己免疫疾患若しくは敗血症の予防剤及び／又は治療剤として有用な新規リピッドA類縁体、その薬理上許容される塩又はそのエステル及びそれらを有効成分として含有する医薬に関する。

10

背景技術

腸内細菌から得られたグラム陰性菌の細胞壁の最表層には菌体外に分泌されない毒成分（内毒素）が含まれており、この内毒素は、内毒素活性以外にも、生体の自己防衛にかかわる免疫アジュバント活性作用、マクロファージ活性化作用、マイトジェン活性作用、発熱作用、腫瘍壊死作用、抗体産生増強作用、TNF誘導作用等の多様な生物活性を示す。

かかる内毒素はリポ多糖よりなり、いわゆるリピッドAと称される部分が内毒素活性の活性中心であることが確認されている（井本等、テトラヘドロン・レターズ、26巻、1545（1985年））。

20 また、リピッドA生合成前駆体として、モノサッカライドであるリピッドX及びリピッドYが、E. coli変異株より分離され、これらもリピッドAと同様の活性を示すことが明らかとなっている。

これらの結果から、上記の多様な活性のうち、有用な活性を有するリピッドA、X又はYの誘導体合成の試みが頻繁に行われるようになり、例えば、特開平10-324694号、特開平5-194470号又は特開2001-348396号に記載された誘導体が知られている。

25

発明の開示

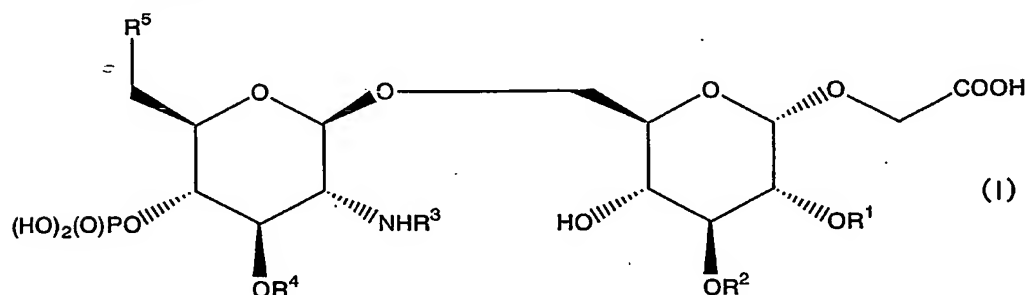
本発明者らは、マクロファージ活性抑制作用を有する新規リピッドA類縁体につい

て鋭意研究を行った結果、1 位にカルボキシメチル基を有するグリコシルリピッド A 類縁体のある系統の化合物が、優れたマクロファージ活性抑制作用を有し、免疫抑制剤又は炎症性疾患、自己免疫疾患若しくは敗血症の予防剤及び／又は治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

5

本発明は、

(1) 一般式



[式中、

10 R^1 は、水素原子、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_1-C_{20} アルキル基、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルケニル基、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルキニル基を示し、

15 R^2 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_1-C_{20} アルキル基、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルケニル基、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルキニル基を示し、

20 R^3 は、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_1-C_{20} アルカノイル基、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_3-C_{20} アルケノイル基又は下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_3-C_{20} アルキノイル基を示し、

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基を有していてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、オキシ基を有していてもよい C_2-C_6 アルケニルオキシ基又はオキシ

基を有していてもよい C_2-C_6 アルキニルオキシ基を示し、

置換基群Aは、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、オキソ基を有していてもよい C_1-C_{20} アルコキシ基、オキソ基を有していてもよい C_2-C_{20} アルケニルオキシ基、オキソ基を有していてもよい C_2-C_{20} アルキニルオキシ基、 C_2-C_{21} アルキルカルボニル基、 C_1-C_{20} アルキルスルホニル基及び C_1-C_{20} アルキルスルフィニル基からなる群である。]

を有する化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステル及びそれらを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

10 上記において、好適には、

(2) (1)において、

R^1 が、無置換又は水酸基、 C_1-C_{20} アルコキシ基、 C_2-C_{21} アルキルカルボニル基、 C_1-C_{20} アルキルスルホニル基若しくは C_1-C_{20} アルキルスルフィニル基を置換基として有する C_2-C_{18} アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

15 (3) (1)において、

R^1 が、無置換又は水酸基若しくは C_1-C_{20} アルコキシ基を置換基として有する C_2-C_{18} アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(4) (1)において、

20 R^1 が、無置換又は3位に水酸基若しくはメトキシ基を置換基として有する、ドデシル基又はテトラデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(5) (1)において、

R^1 が、ドデシル基又はテトラデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(6) (1)乃至(5)から選択されるいずれか一つにおいて、

25 R^2 が、無置換又は水酸基、 C_1-C_{20} アルコキシ基、 C_2-C_{21} アルキルカルボニル基、 C_1-C_{20} アルキルスルホニル基若しくは C_1-C_{20} アルキルスルフィニル基を置換基として有する C_2-C_{18} アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(7) (1)乃至(5)から選択されるいずれか一つにおいて、

R^2 が、無置換又は水酸基若しくは C_1-C_{20} アルコキシ基を置換基として有する C_2-C_{18} アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

- (8) (1) 乃至 (5) から選択されるいずれか一つにおいて、
R²が、無置換又は3位に水酸基若しくはメトキシ基を置換基として有する、デシル基、ドデシル基又はテトラデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩、
- (9) (1) 乃至 (5) から選択されるいずれか一つにおいて、
5 R²が、ドデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩、
- (10) (1) 乃至 (9) から選択されるいずれか一つにおいて、
R³が、C₁-C₂₀アルカノイル基、C₃-C₂₀アルケノイル基又はC₃-C₂₀アルキノイル基である化合物又はその薬理上許容される塩、
- (11) (1) 乃至 (9) から選択されるいずれか一つにおいて、
10 R³が、ホルミル基、アセチル基、C₁₁-C₂₀アルケノイル基又はC₁₁-C₂₀アルキノイル基である化合物又はその薬理上許容される塩、
- (12) (1) 乃至 (9) から選択されるいずれか一つにおいて、
R³が、(Z)-9-オクタデセノイル基、(Z)-11-オクタデセノイル基、
(E)-11-オクタデセノイル基、9-オクタデシノイル基、ホルミル基又はアセ
15 チル基である化合物又はその薬理上許容される塩、
- (13) (1) 乃至 (9) から選択されるいずれか一つにおいて、
R³が、(Z)-9-オクタデセノイル基、(Z)-11-オクタデセノイル基、
(E)-11-オクタデセノイル基又は9-オクタデシノイル基である化合物又はそ
の薬理上許容される塩、
- (14) (1) 乃至 (13) から選択されるいずれか一つにおいて、
20 R⁴が、無置換又は水酸基、C₁-C₂₀アルコキシ基、C₃-C₂₀アルケニルオキシ基、
C₂-C₂₁アルキルカルボニル基、C₁-C₂₀アルキルスルホニル基若しくはC₁-C₂₀
アルキルスルフィニル基を置換基として有するC₁-C₂₀アルキル基である化合物又
はその薬理上許容される塩、
- (15) (1) 乃至 (13) から選択されるいずれか一つにおいて、
25 R⁴が、無置換又は水酸基、C₁-C₂₀アルコキシ基若しくはC₁₁-C₂₀アルケニルオ
キシ基を置換基として有するC₁-C₂₀アルキル基である化合物又はその薬理上許容
される塩、
- (16) (1) 乃至 (13) から選択されるいずれか一つにおいて、

R⁴が、3位に水酸基、メトキシ基又はC₁₁－C₂₀アルケニルオキシ基を置換基として有する、デシル基、ドデシル基又はテトラデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(17) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一つにおいて、

- 5 R⁴が、3-ヒドロキシデシル基、3-メトキシデシル基又は(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ}テトラデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(18) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一つにおいて、

- 10 R⁴が、3-ヒドロキシデシル基又は3-メトキシデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(19) (1)乃至(18)から選択されるいずれか一つにおいて、

R⁵が、ハロゲン原子、水酸基又はC₁－C₄アルコキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(20) (1)乃至(18)から選択されるいずれか一つにおいて、

- 15 R⁵が、フッ素原子、水酸基又はメトキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(21) (1)乃至(18)から選択されるいずれか一つにおいて、

R⁵が、水酸基又はメトキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(22) (1)において、

- 20 R¹が、無置換又は3位に水酸基若しくはメトキシ基を置換基として有する、ドデシル基又はテトラデシル基であり、R²が、無置換又は3位に水酸基若しくはメトキシ基を置換基として有する、デシル基、ドデシル基又はテトラデシル基であり、R³が、(Z)-9-オクタデセノイル基、(Z)-11-オクタデセノイル基、(E)-11-オクタデセノイル基、9-オクタデシノイル基、ホルミル基又はアセチル基
25 であり、R⁴が、3-ヒドロキシデシル基、3-メトキシデシル基又は(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ}テトラデシル基であり、R⁵が、水酸基又はメトキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(23) (1)において、

R¹が、ドデシル基又はテトラデシル基であり、R²が、ドデシル基であり、R³が、

(Z) - 9 - オクタデセノイル基、(Z) - 11 - オクタデセノイル基、(E) - 11 - オクタデセノイル基又は9 - オクタデシノイル基であり、R⁴が、3 - ヒドロキシデシル基又は3 - メトキシデシル基であり、R⁵が、水酸基又はメトキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩、

5. (24) (1) において、

カルボキシメチル 6 - O - [2 - デオキシ - 3 - O - { (R) - 3 - メトキシデシル } - 6 - O - メチル - 2 - { (Z) - 11 - (オクタデセノイルアミノ) } - 4 - O - ホスホノ - β - D - グルコピラノシル] - 3 - O - ドデシル - 2 - O - テトラデシル - α - D - グルコピラノシド、

10 カルボキシメチル 6 - O - [2 - デオキシ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - [(Z) - 11 - オクタデセノイルアミノ] - 4 - O - ホスホノ - β - D - グルコピラノシル] - 3 - O - ドデシル - 2 - O - テトラデシル - α - D - グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6 - O - [6 - O - アリルオキシカルボニル - 2 - デオキシ - 15 3 - O - [(R) - 3 - ヒドロキシデシル] - 2 - [(Z) - 11 - オクタデセノイルアミノ] - 4 - O - ホスホノ - β - D - グルコピラノシル] - 3 - O - ドデシル - 2 - O - テトラデシル - α - D - グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6 - O - [2 - デオキシ - 3 - O - [(R) - 3 - ヒドロキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - [(Z) - 11 - オクタデセノイルアミノ] - 4 - O - 20 ホスホノ - β - D - グルコピラノシル] - 3 - O - ドデシル - 2 - O - テトラデシル - α - D - グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6 - O - [2 - デオキシ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - [(Z) - 11 - オクタデセノイルアミノ] - 4 - O - ホスホノ - β - D - グルコピラノシル] - 2, 3 - O - ジドデシル - α - D - グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6 - O - [2 - デオキシ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - [(E) - 11 - オクタデセノイルアミノ] - 4 - O - ホスホノ - β - D - グルコピラノシル] - 2, 3 - O - ジドデシル - α - D - グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-9-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド、

- 5 カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[9-オクタデシノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド、

- カルボキシメチル 6-O-[3-O-デシル-2-デオキシ-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコ
10 ピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[3-O-デシル-2-デオキシ-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

- 15 カルボキシメチル 3-O-デシル-6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

- カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-
20 メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジテトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

- カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(E)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-
25 メチル-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-オクタデカノイルアミノ-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピ

ラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z)-9-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z, Z)-9, 12-オクタデカジエニルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド、

10 カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[11-オクタデシノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシドデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-ヘプチルオキシエチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド、

20 カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-ノニルオキシエチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ビス[(R)-3-メトキシドデシル]-α-D-グルコピラノシド、

25 カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2-O-ドデシル-3-O-[(R)-3-メ

トキシドデシル] - α -D-グルコピラノシド、

- カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル- β -D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ビス(ノニルオキシエチル) - α -D-グルコピラノシド、

- カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル- β -D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ビス[(R)-3-ヒドロキシドデシル]- α -D-グルコピラノシド、

- 10 カルボキシメチル 6-O-[2-アセタミド-2-デオキシ-3-O-{(R)-3-ドデシルオキシテトラデシル}-6-O-メチル-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル]-2-O-{(R)-3-ヒドロキシテトラデシル}-3-O-{(R)-3-ヒドロキシテトラデシル}- α -D-グルコピラノシド、

- カルボキシメチル 6-O-[2-アセタミド-2-デオキシ-3-O-{(R)-3-ドデシルオキシテトラデシル}-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル]-2-O-{(R)-3-ヒドロキシテトラデシル}-3-O-{(R)-3-ヒドロキシテトラデシル}- α -D-グルコピラノシド、

- カルボキシメチル 6-O-[2-アセタミド-2, 6-ジデオキシ-3-O-{(R)-3-ドデシルオキシテトラデシル}-6-フルオロ-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル]-2-O-{(R)-3-ヒドロキシテトラデシル}-3-O-{(R)-3-ヒドロキシテトラデシル}- α -D-グルコピラノシド、

- カルボキシメチル 3-O-デシル-6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセナミド]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル]-2-O-テトラデシル- α -D-グルコピラノシド、

- 25 カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-2-ホルムアミド-4-O-ホスホノ-3-O-[(R)-3-[(Z)-7-テトラデセニルオキシ]テトラデシル]- β -D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル- α -D-グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-アセタミド-2-デオキシ-4-O-ホスホノ-3-O-[(R) -3-[(Z) -7-テトラデセニルオキシ] テトラデシル] -β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-(3-ヒドロキシテトラデシル) -α-D-グルコピラノシド及び

- 5 カルボキシメチル 6-O-[2-アセタミド-2-デオキシ-6-O-メチル-4-O-ホスホノ-3-O-[(R) -3-[(Z) -7-テトラデセニルオキシ] テトラデシル] -β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-(3-ヒドロキシテトラデシル) -α-D-グルコピラノシド

からなる群から選択される化合物又はその薬理上許容される塩、

- 10 (25) (1) において、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-{ (R) -3-メトキシデシル} -6-O-メチル-2-{ (Z) -11-(オクタデセノイルアミノ)} -4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

- 15 カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R) -3-メトキシデシル]-2-[(Z) -11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

- 20 カルボキシメチル 6-O-[6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-3-O-[(R) -3-ヒドロキシデシル]-2-[(Z) -11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

- 25 カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R) -3-ヒドロキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z) -11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R) -3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z) -11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピ

ラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(E)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピ

5 ラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-9-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド及び

10 カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[9-オクタデシノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド
からなる群から選択される化合物又はその薬理上許容される塩、

(26) (1)乃至(25)から選択されるいずれか一つに記載された化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する医薬組成物、

(27) (1)乃至(25)から選択されるいずれか一つに記載された化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有するマクロファージ活性を抑制する医薬組成物、

20 (28) (1)乃至(25)から選択されるいずれか一つに記載された化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する免疫作用を抑制する医薬組成物、

(29) (1)乃至(25)から選択されるいずれか一つに記載された化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する炎症性疾患、自己免疫疾患又は敗血症の予防又は治療のための医薬組成物、

25 (30) 医薬組成物を製造するための、(1)乃至(25)から選択されるいずれか一つに記載の化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルの使用、

(31) 医薬組成物がマクロファージ活性を抑制する医薬組成物である(30)に記載の使用、

(32) 医薬組成物が免疫作用を抑制する医薬組成物である(30)に記載の使用、

(33) 医薬組成物が炎症性疾患、自己免疫疾患又は敗血症の予防又は治療のための医薬組成物である(30)に記載の使用、

(34) (1)乃至(25)から選択されるいずれか一つに記載の化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルの薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の
5 予防又は治療方法、

(35) 疾病が炎症性疾患、自己免疫疾患又は敗血症である(34)に記載の方法、

(36) 温血動物がヒトである(34)又は(35)に記載の方法
を挙げることができる。

10 上記式(I)中、 R^3 における「下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_1-C_{20} アルカノイル基」の「 C_1-C_{20} アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル(但し、オキソ基が置換基である場合は除く)、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、イソブチリル、sec-ブチリル、tert-ブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、イソヘキサ
15 ノイル、ヘプタノイル、イソヘプタノイル、オクタノイル、イソオクタノイル、ノナノイル、イソノナノイル、デカノイル、イソデカノイル、ウンデカノイル、イソウンデカノイル、ラウロイル、イソラウロイル、トリデカノイル、イソトリデカノイル、ミリストイル、ペンタデカノイル、パルミトイル、ヘプタデカノイル、ステアロイル、イソステアロイル、ノナデカノイル、イコサノイル基のような直鎖又は分枝鎖の C_1
20 $-C_{20}$ アルカノイル基があげられ、好適には、 C_1-C_{18} アルカノイル基であり、より好適には、 C_1-C_8 アルカノイル基であり、更に好適には、 C_1-C_4 アルカノイル基であり、特に好適には、ホルミル基、アセチル基又はプロピオニル基であり、最適には、ホルミル基又はアセチル基である。

25 上記式(I)中、 R^3 における「下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_3-C_{20} アルケノイル基」の「 C_3-C_{20} アルケノイル基」としては、上記であげた C_1-C_{20} アルカノイル基のうち、炭素数3乃至20個のものであって、1乃至3個の二重結合を有する基があげられ、好適には、 $C_{12}-C_{18}$ アルケノイル基であり、更に好適には、 C_{18} アルケノイル基であり、特に好適には、(Z,

(Z) - 9, 12 - オクタデカジエニル基、(Z) - 9 - オクタデセノイル基、(Z) - 11 - オクタデセノイル基又は (E) - 11 - オクタデセノイル基であり、最適には、(Z) - 9 - オクタデセノイル基、(Z) - 11 - オクタデセノイル基又は (E) - 11 - オクタデセノイル基である。

5

上記式 (I) 中、 R^3 における「下記置換基群 A から選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい $C_3 - C_{20}$ アルキノイル基」の「 $C_3 - C_{20}$ アルキノイル基」としては、上記であげた $C_1 - C_{20}$ アルカノイル基のうち、炭素数 3 乃至 20 個のものであって、1 乃至 3 個の三重結合を有する基があげられ、好適には、 $C_{12} - C_{18}$ アルキノイル基であり、更に好適には、 C_{18} アルキノイル基であり、特に好適には、11 - オクタデシノイル基又は 9 - オクタデシノイル基であり、最適には、9 - オクタデシノイル基である。

10

上記式 (I) 中、 R^1 、 R^2 及び R^4 における「下記置換基群 A から選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい $C_1 - C_{20}$ アルキル基」の「 $C_1 - C_{20}$ アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、イソペンチル、2 - メチルブチル、ネオペンチル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、1 - メチルペンチル、3, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、1, 1 - ジメチルブチル、1, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル、2 - エチルブチル、ヘプチル、1 - メチルヘキシル、2 - メチルヘキシル、3 - メチルヘキシル、4 - メチルヘキシル、5 - メチルヘキシル、1 - プロピルブチル、4, 4 - ジメチルペンチル、オクチル、1 - メチルヘプチル、2 - メチルヘプチル、3 - メチルヘプチル、4 - メチルヘプチル、5 - メチルヘプチル、6 - メチルヘプチル、1 - プロピルペンチル、2 - エチルヘキシル、5, 5 - ジメチルヘキシル、ノニル、3 - メチルオクチル、4 - メチルオクチル、5 - メチルオクチル、6 - メチルオクチル、1 - プロピルヘキシル、2 - エチルヘプチル、6, 6 - ジメチルヘプチル、デシル、1 - メチルノニル、3 - メチルノニル、8 - メチルノニル、3 - エチルオクチル、3, 7 - ジメチルオクチル、

20

25

7, 7-ジメチルオクチル、ウンデシル、4, 8-ジメチルノニル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、3, 7, 11-トリメチルドデシル、ヘキサデシル、4, 8, 12-トリメチルトリデシル、1-メチルペンタデシル、14-メチルペンタデシル、13, 13-ジメチルテトラデシル、ヘプタデシル、15-メチルヘキサデシル、オクタデシル、1-メチルヘプタデシル、ノナデシル、イコシル又は3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデシル基のような炭素数1乃至20個の直鎖又は分枝鎖アルキル基があげられ、好適には、 C_2-C_{18} アルキル基であり、より好適には、 C_2-C_{16} アルキル基であり、更に好適には、 $C_{10}-C_{14}$ アルキル基であり、特に好適には、デシル基、ドデシル基又はテトラデシル基である。

10

上記式(I)中、 R^1 、 R^2 及び R^4 における「下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルケニル基」の「 C_2-C_{20} アルケニル基」としては、上記であげた C_1-C_{20} アルキル基のうち、炭素数2乃至20個のものであって、1乃至3個の二重結合を有する基があげられ、好適には、 C_4-C_{18} アルケニル基であり、更に好適には、 $C_{12}-C_{14}$ アルケニル基（特に、5-ドデセニル基又は7-テトラデセニル基）である。

上記式(I)中、 R^1 、 R^2 及び R^4 における「下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルキニル基」の「 C_2-C_{20} アルキニル基」としては、上記であげた C_1-C_{20} アルキル基のうち、炭素数2乃至20個のものであって、1乃至3個の三重結合を有する基があげられ、好適には、 C_4-C_{18} アルキニル基であり、更に好適には、 $C_{12}-C_{14}$ アルキニル基（特に、5-ドデシニル基又は7-テトラデシニル基）である。

上記式(I)中、 R^5 及び置換基群Aにおける「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子があげられ、好適には、フッ素、塩素又は臭素原子であり、更に好適には、フッ素原子である。

上記式(I)中、 R^5 における「オキシ基を有していてもよい C_1-C_6 アルコキシ基」

の「 C_1-C_6 アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブチルオキシ、ネオペンチルオキシ、1-エチルプロピルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3, 3-ジメチルブチルオキシ、2, 2-ジメチルブチルオキシ、1, 1-ジメチルブチルオキシ、1, 2-ジメチルブチルオキシ、1, 3-ジメチルブチルオキシ、2, 3-ジメチルブチルオキシ又は2-エチルブチルオキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基があげられ、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、更に好適には、メトキシ基である。

上記式(I)中、 R^5 における「オキシ基を有していてもよい C_2-C_6 アルケニルオキシ基」の「 C_2-C_6 アルケニルオキシ基」としては、上記であげた C_1-C_6 アルコキシ基のうち、炭素数2乃至6個のものであって、1乃至3個の二重結合を有する基があげられ、好適には、 C_2-C_4 アルケニルオキシ基（特に、3-ブテニルオキシ基）である。

上記式(I)中、 R^5 における「オキシ基を有していてもよい C_2-C_6 アルキニルオキシ基」の「 C_2-C_6 アルキニルオキシ基」としては、上記であげた C_1-C_6 アルコキシ基のうち、炭素数2乃至6個のものであって、1乃至3個の三重結合を有する基があげられ、好適には、 C_2-C_4 アルキニルオキシ基（特に、3-ブチニルオキシ基）である。

上記式(I)中、置換基群Aにおける「オキシ基を有していてもよい C_1-C_{20} アルコキシ基」の「 C_1-C_{20} アルコキシ基」としては、上記であげた「 C_1-C_{20} アルキル基」に酸素原子が結合している基があげられ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブチルオキシ、ネオペンチルオキシ、1-エチルプロピルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、4-メチル

ペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチル
 ペンチルオキシ、3,3-ジメチルブチルオキシ、2,2-ジメチルブチルオキシ、
 1,1-ジメチルブチルオキシ、1,2-ジメチルブチルオキシ、1,3-ジメチル
 ブチルオキシ、2,3-ジメチルブチルオキシ、2-エチルブチルオキシ、ヘプチル
 5 オキシ、4-メチルヘキシルオキシ、1-プロピルブチルオキシ、4,4-ジメチル
 ペンチルオキシ、オクチルオキシ、6-メチルヘプチルオキシ、5,5-ジメチルヘ
 キシルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、1-メチルノニルオキシ、3-メチル
 ノニルオキシ、8-メチルノニルオキシ、3-エチルオクチルオキシ、3,7-ジメ
 チルオクチルオキシ、7,7-ジメチルオクチルオキシ、ウンデシルオキシ、4,8-
 10 -ジメチルノニルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、
 ペンタデシルオキシ、3,7,11-トリメチルドデシルオキシ、ヘキサデシルオキ
 シ、4,8,12-トリメチルトリデシルオキシ、1-メチルペンタデシルオキシ、
 14-メチルペンタデシルオキシ、13,13-ジメチルテトラデシルオキシ、ヘプ
 タデシルオキシ、オクタデシルオキシ、1-メチルヘプタデシルオキシ、ノナデシル
 15 オキシ、イコシルオキシ又は3,7,11,15-テトラメチルヘキサデシルオキシ
 基のような炭素数1乃至20個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基があげられ、好適には、
 C_1-C_{18} アルコキシ基であり、より好適には、 C_1-C_{14} アルコキシ基であり、更に
 好適には、メトキシ基、ヘプチルオキシ基、ノニルオキシ基又はドデシルオキシ基で
 ある。

20

上記式(I)中、置換基群Aにおける「オキシソ基を有していてもよい C_2-C_{20} アル
 ケニルオキシ基」の「 C_2-C_{20} アルケニルオキシ基」としては、上記であげた「 C_1
 $-C_{20}$ アルコキシ基」のうち、炭素数2乃至20個のものであって、1乃至3個の二
 重結合を有する基があげられ、好適には、 C_4-C_{18} アルケニルオキシ基であり、更に
 25 好適には、 $C_{12}-C_{14}$ アルケニルオキシ基（特に、5-ドデセニルオキシ基又は7-
 テトラデセニルオキシ基）である。

上記式(I)中、置換基群Aにおける「オキシソ基を有していてもよい C_2-C_{20} アル
 キニルオキシ基」の「 C_2-C_{20} アルキニルオキシ基」としては、上記であげた「 C_1

「 C_{20} アルコキシ基」のうち、炭素数2乃至20個のものであって、1乃至3個の三重結合を有する基があげられ、好適には、 C_4 — C_{18} アルキニルオキシ基であり、更に好適には、 C_{12} — C_{14} アルキニルオキシ基（特に、5—ドデシニルオキシ基又は7—テトラデシニルオキシ基）である。

5

上記式（I）中、置換基群Aにおける「 C_{21} — C_{21} アルキルカルボニル基」としては、上記であげた C_1 — C_{20} アルキル基にカルボニル基が結合している基があげられ、例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、s—ブチルカルボニル、tert—
 10 ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、2—メチルブチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル、1—エチルプロピルカルボニル、ヘキシルカルボニル、イソヘキシルカルボニル、4—メチルペンチルカルボニル、3—メチルペンチルカルボニル、2—メチルペンチルカルボニル、1—メチルペンチルカルボ
 15 ニル、3, 3—ジメチルブチルカルボニル、2, 2—ジメチルブチルカルボニル、1, 1—ジメチルブチルカルボニル、1, 2—ジメチルブチルカルボニル、1, 3—ジメチルブチルカルボニル、2, 3—ジメチルブチルカルボニル、2—エチルブチルカルボニル、ヘプチルカルボニル、1—メチルヘキシルカルボニル、2—メチルヘキシルカルボニル、3—メチルヘキシルカルボニル、4—メチルヘキシルカルボニル、5—
 20 メチルヘキシルカルボニル、1—プロピルブチルカルボニル、4, 4—ジメチルペンチルカルボニル、オクチルカルボニル、1—メチルヘプチルカルボニル、2—メチルヘプチルカルボニル、3—メチルヘプチルカルボニル、4—メチルヘプチルカルボニル、5—メチルヘプチルカルボニル、6—メチルヘプチルカルボニル、1—プロピルペンチルカルボニル、2—エチルヘキシルカルボニル、5, 5—ジメチルヘキシルカルボニル、ノニルカルボニル、3—メチルオクチルカルボニル、4—メチルオクチル
 25 カルボニル、5—メチルオクチルカルボニル、6—メチルオクチルカルボニル、1—プロピルヘキシルカルボニル、2—エチルヘプチルカルボニル、6, 6—ジメチルヘプチルカルボニル、デシルカルボニル、1—メチルノニルカルボニル、3—メチルノニルカルボニル、8—メチルノニルカルボニル、3—エチルオクチルカルボニル、3, 7—ジメチルオクチルカルボニル、7, 7—ジメチルオクチルカルボニル、ウンデシ

ルカルボニル、4, 8-ジメチルノニルカルボニル、ドデシルカルボニル、トリデシルカルボニル、テトラデシルカルボニル、ペンタデシルカルボニル、3, 7, 11-トリメチルドデシルカルボニル、ヘキサデシルカルボニル、4, 8, 12-トリメチルトリデシルカルボニル、1-メチルペンタデシルカルボニル、14-メチルペンタデシルカルボニル、13, 13-ジメチルテトラデシルカルボニル、ヘプタデシルカルボニル、15-メチルヘキサデシルカルボニル、オクタデシルカルボニル、1-メチルヘプタデシルカルボニル、ノナデシルカルボニル、イコシルカルボニル又は3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデシルカルボニル基のような炭素数1乃至20個の直鎖又は分枝鎖アルキル基にカルボニル基が結合している基があげられ、好適には、 C_6-C_{17} アルキルカルボニル基であり、より好適には、 C_8-C_{12} アルキルカルボニル基であり、更に好適には、ヘプチルカルボニル基、ノニルカルボニル基又はウンデカニルカルボニル基である。

上記式(I)中、置換基群Aにおける「 C_1-C_{20} アルキニルスルホニル基」としては、上記であげた「 C_1-C_{20} アルキル基」にスルホニル基が結合している基があげられ、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、s-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、2-メチルブチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、1-エチルプロピルスルホニル、ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、4-メチルペンチルスルホニル、3-メチルペンチルスルホニル、2-メチルペンチルスルホニル、1-メチルペンチルスルホニル、3, 3-ジメチルブチルスルホニル、2, 2-ジメチルブチルスルホニル、1, 1-ジメチルブチルスルホニル、1, 2-ジメチルブチルスルホニル、1, 3-ジメチルブチルスルホニル、2, 3-ジメチルブチルスルホニル、2-エチルブチルスルホニル、ヘプチルスルホニル、1-メチルヘキシルスルホニル、2-メチルヘキシルスルホニル、3-メチルヘキシルスルホニル、4-メチルヘキシルスルホニル、5-メチルヘキシルスルホニル、1-プロピルブチルスルホニル、4, 4-ジメチルペンチルスルホニル、オクチルスルホニル、1-メチルヘプチルスルホニル、2-メチルヘプチルスルホニル、3-メチルヘプチルスルホニル、4-メチルヘプチル

スルホニル、5-メチルヘプチルスルホニル、6-メチルヘプチルスルホニル、1-
 プロピルペンチルスルホニル、2-エチルヘキシルスルホニル、5, 5-ジメチルヘ
 キシリルスルホニル、ノニルスルホニル、3-メチルオクチルスルホニル、4-メチル
 オクチルスルホニル、5-メチルオクチルスルホニル、6-メチルオクチルスルホニ
 5 ニル、1-プロピルヘキシルスルホニル、2-エチルヘプチルスルホニル、6, 6-ジ
 メチルヘプチルスルホニル、デシリルスルホニル、1-メチルノニルスルホニル、3-
 メチルノニルスルホニル、8-メチルノニルスルホニル、3-エチルオクチルスルホ
 ニル、3, 7-ジメチルオクチルスルホニル、7, 7-ジメチルオクチルスルホニル、
 ウンデシリルスルホニル、4, 8-ジメチルノニルスルホニル、ドデシリルスルホニル、
 10 トリデシリルスルホニル、テトラデシリルスルホニル、ペンタデシリルスルホニル、3, 7,
 11-トリメチルドデシリルスルホニル、ヘキサデシリルスルホニル、4, 8, 12-トリ
 メチルトリデシリルスルホニル、1-メチルペンタデシリルスルホニル、14-メチル
 ペンタデシリルスルホニル、13, 13-ジメチルテトラデシリルスルホニル、ヘプタデ
 シリルスルホニル、15-メチルヘキサデシリルスルホニル、オクタデシリルスルホニル、
 15 1-メチルヘプタデシリルスルホニル、ノナデシリルスルホニル、イコシリルスルホニル又
 は3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデシリルスルホニル基のような炭素数1乃至
 20個の直鎖又は分枝鎖アルキル基にスルホニル基が結合している基があげられ、
 好適には、 C_5-C_{16} アルキルスルホニル基であり、より好適には、 C_7-C_{11} アル
 キルスルホニル基であり、更に好適には、ヘプチルスルホニル基、ノニルスルホニル
 20 基又はウンデカニルスルホニル基である。

上記式(I)中、置換基群Aにおける「 C_1-C_{20} アルキニルスルフィニル基」と
 しては、上記であげた「 C_1-C_{20} アルキル基」にスルフィニル基が結合している基が
 あげられ、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニ
 25 ル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、s
 -ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、イソペ
 ンチルスルフィニル、2-メチルブチルスルフィニル、ネオペンチルスルフィニル、
 1-エチルプロピルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、イソヘキシルスルフィニ
 ル、4-メチルペンチルスルフィニル、3-メチルペンチルスルフィニル、2-メチ

ルペンチルスルフィニル、1-メチルペンチルスルフィニル、3, 3-ジメチルブチ
 ルスルフィニル、2, 2-ジメチルブチルスルフィニル、1, 1-ジメチルブチルス
 ルフィニル、1, 2-ジメチルブチルスルフィニル、1, 3-ジメチルブチルスルフ
 イニル、2, 3-ジメチルブチルスルフィニル、2-エチルブチルスルフィニル、ヘ
 5 プチルスルフィニル、1-メチルヘキシルスルフィニル、2-メチルヘキシルスルフ
 イニル、3-メチルヘキシルスルフィニル、4-メチルヘキシルスルフィニル、5-
 メチルヘキシルスルフィニル、1-プロピルブチルスルフィニル、4, 4-ジメチル
 ペンチルスルフィニル、オクチルスルフィニル、1-メチルヘプチルスルフィニル、
 2-メチルヘプチルスルフィニル、3-メチルヘプチルスルフィニル、4-メチルヘ
 10 プチルスルフィニル、5-メチルヘプチルスルフィニル、6-メチルヘプチルスルフ
 イニル、1-プロピルペンチルスルフィニル、2-エチルヘキシルスルフィニル、5,
 5-ジメチルヘキシルスルフィニル、ノニルスルフィニル、3-メチルオクチルスル
 フィニル、4-メチルオクチルスルフィニル、5-メチルオクチルスルフィニル、6
 -メチルオクチルスルフィニル、1-プロピルヘキシルスルフィニル、2-エチルヘ
 15 プチルスルフィニル、6, 6-ジメチルヘプチルスルフィニル、デシルスルフィニル、
 1-メチルノニルスルフィニル、3-メチルノニルスルフィニル、8-メチルノニル
 スルフィニル、3-エチルオクチルスルフィニル、3, 7-ジメチルオクチルスルフ
 イニル、7, 7-ジメチルオクチルスルフィニル、ウンデシルスルフィニル、4, 8
 -ジメチルノニルスルフィニル、ドデシルスルフィニル、トリデシルスルフィニル、
 20 テトラデシルスルフィニル、ペンタデシルスルフィニル、3, 7, 11-トリメチル
 ドデシルスルフィニル、ヘキサデシルスルフィニル、4, 8, 12-トリメチルトリ
 デシルスルフィニル、1-メチルペンタデシルスルフィニル、14-メチルペンタデ
 シルスルフィニル、13, 13-ジメチルテトラデシルスルフィニル、ヘプタデシル
 スルフィニル、15-メチルヘキサデシルスルフィニル、オクタデシルスルフィニル、
 25 1-メチルヘプタデシルスルフィニル、ノナデシルスルフィニル、イコシルスルフィ
 ニル又は3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデシルスルフィニル基のような炭
 素数1乃至20個の直鎖又は分枝鎖アルキル基にスルフィニル基が結合している基
 があげられ、好適には、 C_5-C_{16} アルキルスルフィニル基であり、より好適には、
 C_7-C_{11} アルキルスルフィニル基であり、更に好適には、ヘプチルスルフィニル基、

ノニルスルフィニル基又はウンデカニルスルフィニル基である。

上記式 (I) 中、「置換基群 A」から選択される任意の基は、好適には、独立に 1 乃至 3 個置換していてもよく、より好適には、1 個置換していてもよい。

5

上記式 (I) 中、「置換基群 A」から選択される任意の基は、好適には、水酸基、オキソ基、 C_1-C_{20} アルコキシ基、 C_2-C_{20} アルケニルオキシ基、 C_2-C_{20} アルキニルオキシ基、 C_8-C_{12} アルキルカルボニル基、 C_7-C_{11} アルキルスルホニル基又は C_7-C_{11} アルキルスルフィニル基であり、より好適には、水酸基、オキソ基、メトキシ基、 C_7-C_{14} アルコキシ基又は C_7-C_{14} アルケニルオキシ基であり、更に好適には、水酸基、オキソ基、メトキシ基又は (Z)-テトラ-7-デセニルオキシであり、特に好適には、水酸基、オキソ基又はメトキシ基である。

上記式 (I) 中、「置換基群 A」の置換位置は、オキソ基においては、好適には、1 位であり、他の基においては、好適には、3 位である。

15

上記式 (I) 中、「オキソ基で置換されていてもよい C_1-C_{20} アルキル基」には、上記であげた「 C_1-C_{20} アルカノイル基」を含む。

上記式 (I) 中、「オキソ基で置換されていてもよい C_3-C_{20} アルケニル基」には、上記であげた「 C_3-C_{20} アルケノイル基」を含む。

20

上記式 (I) 中、「オキソ基で置換されていてもよい C_3-C_{20} アルキニル基」には、上記であげた「 C_3-C_{20} アルキノイル基」を含む。

25

上記式 (I) 中、好適な R' は、無置換又は水酸基、 C_1-C_{20} アルコキシ基、 C_2-C_{21} アルキルカルボニル基、 C_1-C_{20} アルキルスルホニル基若しくは C_1-C_{20} アルキルスルフィニル基を置換基として有する C_2-C_{18} アルキル基であり、より好適には、無置換又は水酸基若しくは C_1-C_{20} アルコキシ基を置換基として有する C_2-C_{18} ア

ルキル基であり、更に好適には、無置換又は3位に水酸基若しくはメトキシ基を置換基として有する、ドデシル基又はテトラデシル基であり、特に好適には、ドデシル基又はテトラデシル基である。

- 5 上記式 (I) 中、好適な R^2 は、無置換又は水酸基、 C_1-C_{20} アルコキシ基、 C_2-C_{21} アルキルカルボニル基、 C_1-C_{20} アルキルスルホニル基若しくは C_1-C_{20} アルキルスルフィニル基を置換基として有する C_2-C_{18} アルキル基であり、より好適には、無置換又は水酸基若しくは C_1-C_{20} アルコキシ基を置換基として有する C_2-C_{18} アルキル基であり、更に好適には、無置換又は3位に水酸基若しくはメトキシ基を置換
10 基として有する、デシル基、ドデシル基又はテトラデシル基であり、特に好適には、ドデシル基である。

- 上記式 (I) 中、好適な R^3 は、 C_1-C_{20} アルカノイル基、 C_3-C_{20} アルケノイル基又は C_3-C_{20} アルキノイル基であり、より好適には、ホルミル基、アセチル基、 C_{11}
15 $-C_{20}$ アルケノイル基又は $C_{11}-C_{20}$ アルキノイル基であり、更に好適には、(Z)-9-オクタデセノイル基、(Z)-11-オクタデセノイル基、(E)-11-オクタデセノイル基、9-オクタデシノイル基、ホルミル基又はアセチル基であり、特に好適には、(Z)-9-オクタデセノイル基、(Z)-11-オクタデセノイル基、(E)-11-オクタデセノイル基又は9-オクタデシノイル基である。

20

- 上記式 (I) 中、好適な R^4 は、無置換又は水酸基、 C_1-C_{20} アルコキシ基、 C_3-C_{20} アルケニルオキシ基、 C_2-C_{21} アルキルカルボニル基、 C_1-C_{20} アルキルスルホニル基若しくは C_1-C_{20} アルキルスルフィニル基を置換基として有する C_1-C_{20} アルキル基であり、より好適には、無置換又は水酸基、 C_1-C_{20} アルコキシ基若しくは
25 $C_{11}-C_{20}$ アルケニルオキシ基を置換基として有する C_1-C_{20} アルキル基であり、更に好適には、3位に水酸基、メトキシ基又は $C_{11}-C_{20}$ アルケニルオキシ基を置換基として有する、デシル基、ドデシル基又はテトラデシル基であり、特に好適には、3-ヒドロキシデシル基、3-メトキシデシル基又は (R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ} テトラデシル基であり、最も好適には、3-ヒドロキシデシル基

又は3-メトキシデシル基である。

上記式(I)中、好適な R^5 は、ハロゲン原子、水酸基又は無置換の C_1-C_4 アルコキシ基であり、より好適には、フッ素原子、水酸基又はメトキシ基であり、特に好適
5 には、水酸基又はメトキシ基である。

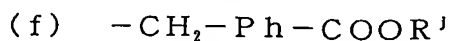
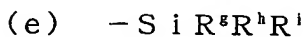
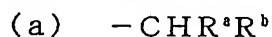
上記式(I)の化合物は、塩にすることができるが、そのような塩としては、好適
には、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩又はカルシウム塩のようなアルカリ
金属又はアルカリ土類金属の塩；トリエチルアミン塩、トリメチルアミン塩のよう
10 な有機塩基の塩を挙げることができる。

また、本発明の化合物(I)は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、
吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含
される。

15

さらに、本発明の化合物(I)は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場
合があるが、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

上記式(I)の化合物は、エステルを形成することができるが、そのエステルを形
20 成する置換基としては、次の(a)～(f)の式を有するものを挙げることができ、
「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」や、加水素分解、
加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る「反応における保
護基」を示す。



上記式中、

n は、1 又は 2 を示し、

Ph は、フェニル基を示し、

R^a は、水素原子、低級アルキル基、アリール置換された低級アルキル基、ハロゲン
5 ノ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、脂肪族アシル基、又は、
アリール置換された脂肪族アシル基を示し、好適には、水素原子、低級アルキル基、
ハロゲンノ低級アルキル基、低級アルケニル基、又は、低級アルキニル基であり、更に
好適には、水素原子、炭素数 1 乃至 3 個のアルキル基、ハロゲン炭素数 1 乃至 3 個の
アルキル基、炭素数 2 又は 3 個の低級アルケニル基、炭素数 2 又は 3 個の低級アルキ
10 ニル基である。

R^b は、水素原子又は低級アルキル基を示し、好適には、水素原子である。

R^c は、アリール基又は置換されたアリール基（該置換基としては、低級アルキル
基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びニトロ基を挙げることができる。）を示し、
好適には、低級アルコキシ化アリール基、ハロゲン化アリール基又はニトロ化アリ
15 ル基であり、更に好適には、低級アルコキシ化フェニル基、ハロゲン化フェニル基又
はニトロ化フェニル基である。

R^d は、水素原子又は R^c で定義した基を示す。

R^e は、水素原子又は低級アルキル基を示し、好適には、水素原子又は炭素数 1 乃
至 3 個のアルキル基である。

20 R^f は、低級アルキル基、低級アルコキシ基又は R^c で定義した基を示し、好適には、
低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり、更に好適には、炭素数 1 乃至 3 個のアル
キル基又は炭素数 1 乃至 3 個のアルコキシ基である。

又、R^e 及び R^f は、一緒になって、フタリジル基又はモノ若しくはジ置換のフタリ
25 ジル基（該置換基としては、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を挙げることがで
きる。）を示してもよい。

R^g、R^h 及び Rⁱ は、同一又は異なって、低級アルキル基又は R^c で定義した基を示
し、好適には、低級アルキル基であり、更に好適には、炭素数 1 乃至 3 個のアルキル
基である。

R^j は、低級アルキル基を示し、好適には、炭素数 1 乃至 3 個のアルキル基である。

上記「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」及び「反応における保護基」としては、具体的には、以下の基があげられる。

- 5 すなわち、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、メトキシメチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、tert-ブトキシメチル、フェノキシメチル、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、シクロペンタノイルオキシメチル、1-シクロヘキサノイルオキシブチル、ベンゾイルオキシメチル、メトキシカルボニルオキシメチル、2-プロポキシカルボニルオキシエチルであり、
- 10 「反応における保護基」としては、好適には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-
- 15 -メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル；エチニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-ヘキセニル；エチニル、2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-
- 20 -ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル；アセチルメチル；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、6-フェニルヘキシル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-
- 25 -ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、4-メトキシカルボニルベンジル；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジ

メチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジtert-ブチルシリル、トリイソプロピルシリル、メチルジフェニルシリル、イソプロピルジフェニルシリル、ブチルジフェニルシリル、フェニルジイソプロピルシリル基である。

5

上記式 (I) の化合物は、分子中に不斉炭素を有し、各々がS配位、R配位である立体異性体が存在するが、特に明示していない場合は、その各々、或いはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

10 上記式 (I) の化合物は、分子中に二重結合を有し、各々がZ配置、E配置である幾何異性体が存在するが、その各々、或いはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

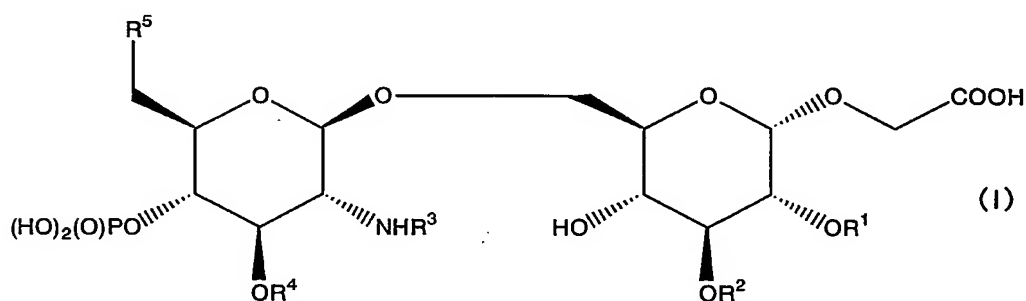
本発明の一般式 (I) を有する化合物の具体例としては、例えば、下記表 1 に記載
15 の化合物を挙げることができるが、本発明は、これらの化合物に限定されるものではない。なお、表 1 の化合物は、式 (I) の構造式を有する。

更に表中の略号は下記の通りである。

Me : メチル基、Et : エチル基、Pr : プロピル基、iPr : イソプロピル基、A
20 c : アセチル基、For : ホルミル基、Q1 : 3-ヒドロキシデシル基、Q2 : 3-ヒドロキシドデシル基、Q3 : 3-ヒドロキシテトラデシル基、Q4 : 3-メトキシデシル基、Q5 : 3-メトキシドデシル基、Q6 : (R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ}テトラデシル基、Q7 : ヘプチルオキシエチル基、Q8 : ノニルオキシエチル基、Q9 : ヘプチルカルボニルエチル基、Q10 : ノニルカルボニル
25 エチル基、Q11 : ウンデカニルカルボニルエチル基、Q12 : ヘプチルスルホニルエチル基、Q13 : ノニルスルホニルエチル基、Q14 : ウンデカニルスルホニルエチル基、Q15 : ヘプチルスルフィニルエチル基、Q16 : ノニルスルフィニルエチル基、Q17 : ウンデカニルスルフィニルエチル基、Q18 : オクタデカノイル基、Q19 : 11-ドデセノイル基、Q20 : (Z)-11-テトラデセノイル基、Q2

1 : (Z) - 11 - ヘキサデセノイル基、Q 2 2 : (Z) - 9 - オクタデセノイル基、
 Q 2 3 : (Z) - 11 - オクタデセノイル基、Q 2 4 : (E) - 11 - オクタデセノ
 イル基、Q 2 5 : (Z, Z) - 9, 12 - オクタデカジエニル基、Q 2 6 : 9 - オク
 タデシノイル基、Q 2 7 : 11 - オクタデシノイル基、Q 2 8 : (R) - 3 - (ドデ
 5 シルオキシ) テトラデシル基、(R) - Q 1 : (R) - 3 - ヒドロキシデシル基、(S)
 - Q 2 : (S) - 3 - ヒドロキシドデシル基。

(表 1)



10

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q4	OMe
2	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q4	OH
15 3	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q1	OMe
4	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q1	OH
5	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q26	Q6	OMe
6	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q26	Q6	OH
7	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q22	(R)-Q4	OMe
20 8	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q22	(R)-Q4	OH
9	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q22	(R)-Q1	OMe
10	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q22	(R)-Q1	OH

28

	11	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q6	OMe
	12	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q6	OH
	13	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	(R)-Q4	OMe
	14	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	(R)-Q4	OH
5	15	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	(R)-Q1	OMe
	16	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	(R)-Q1	OH
	17	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	Q6	OMe
	18	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	Q6	OH
	19	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q24	(R)-Q4	OMe
10	20	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q24	(R)-Q4	OH
	21	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q24	(R)-Q1	OMe
	22	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q24	(R)-Q1	OH
	23	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q24	Q6	OMe
	24	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q24	Q6	OH
15	25	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	For	(R)-Q4	OMe
	26	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	For	(R)-Q4	OH
	27	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	For	(R)-Q1	OMe
	28	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	For	(R)-Q1	OH
	29	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	For	Q6	OMe
20	30	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	For	Q6	OH
	31	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Ac	(R)-Q4	OMe
	32	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Ac	(R)-Q4	OH
	33	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Ac	(R)-Q1	OMe
	34	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Ac	(R)-Q1	OH
25	35	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Ac	Q6	OMe
	36	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Ac	Q6	OH
	37	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
	38	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OH
	39	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q1	OMe

	40	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q1	OH
	41	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q6	OMe
	42	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q6	OH
	43	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
5	44	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OH
	45	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q1	OMe
	46	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q1	OH
	47	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q6	OMe
	48	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q6	OH
10	49	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	(R)-Q4	OMe
	50	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	(R)-Q4	OH
	51	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	(R)-Q1	OMe
	52	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	(R)-Q1	OH
	53	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	Q6	OMe
15	54	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	Q6	OH
	55	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q24	(R)-Q4	OMe
	56	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q24	(R)-Q4	OH
	57	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q24	(R)-Q1	OMe
	58	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q24	(R)-Q1	OH
20	59	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q24	Q6	OMe
	60	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q24	Q6	OH
	61	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	For	(R)-Q4	OMe
	62	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	For	(R)-Q4	OH
	63	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	For	(R)-Q1	OMe
25	64	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	For	(R)-Q1	OH
	65	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	For	Q6	OMe
	66	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	For	Q6	OH
	67	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Ac	(R)-Q4	OMe
	68	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Ac	(R)-Q4	OH

	69	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Ac	(R)-Q1	OMe
	70	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Ac	(R)-Q1	OH
	71	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Ac	Q6	OMe
	72	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Ac	Q6	OH
5	73	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
	74	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OH
	75	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q1	OMe
	76	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q1	OH
	77	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q6	OMe
10	78	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q6	OH
	79	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
	80	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OH
	81	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q1	OMe
	82	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q1	OH
15	83	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q6	OMe
	84	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q6	OH
	85	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q23	(R)-Q4	OMe
	86	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q23	(R)-Q4	OH
	87	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q23	(R)-Q1	OMe
20	88	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q23	(R)-Q1	OH
	89	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q23	Q6	OMe
	90	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q23	Q6	OH
	91	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q24	(R)-Q4	OMe
	92	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q24	(R)-Q4	OH
25	93	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q24	(R)-Q1	OMe
	94	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q24	(R)-Q1	OH
	95	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q24	Q6	OMe
	96	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q24	Q6	OH
	97	(R)-Q3	$C_{12}H_{25}$	For	(R)-Q4	OMe

	98	(R)-Q3	C ₁₂ H ₂₅	For	(R)-Q4	OH
	99	(R)-Q3	C ₁₂ H ₂₅	For	(R)-Q1	OMe
	100	(R)-Q3	C ₁₂ H ₂₅	For	(R)-Q1	OH
	101	(R)-Q3	C ₁₂ H ₂₅	For	Q6	OMe
5	102	(R)-Q3	C ₁₂ H ₂₅	For	Q6	OH
	103	(R)-Q3	C ₁₂ H ₂₅	Ac	(R)-Q4	OMe
	104	(R)-Q3	C ₁₂ H ₂₅	Ac	(R)-Q4	OH
	105	(R)-Q3	C ₁₂ H ₂₅	Ac	(R)-Q1	OMe
	106	(R)-Q3	C ₁₂ H ₂₅	Ac	(R)-Q1	OH
10	107	(R)-Q3	C ₁₂ H ₂₅	Ac	Q6	OMe
	108	(R)-Q3	C ₁₂ H ₂₅	Ac	Q6	OH
	109	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q4	F
	110	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q4	Cl
	111	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q4	OE t
15	112	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q4	OiPr
	113	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q4	OPr
	114	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q22	(R)-Q4	F
	115	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q22	(R)-Q4	Cl
	116	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q22	(R)-Q4	OE t
20	117	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q22	(R)-Q4	OiPr
	118	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q22	(R)-Q4	OPr
	119	C ₁₄ H ₂₉	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q4	F
	120	C ₁₄ H ₂₉	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q4	Cl
	121	C ₁₄ H ₂₉	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q4	OE t
25	122	C ₁₄ H ₂₉	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q4	OiPr
	123	C ₁₄ H ₂₉	C ₁₂ H ₂₅	Q26	(R)-Q4	OPr
	124	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q26	C ₁₀ H ₂₁	OMe
	125	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q26	C ₁₀ H ₂₁	OH
	126	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q22	C ₁₀ H ₂₁	OMe

	127	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	$C_{10}H_{21}$	OH
	128	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	$C_{10}H_{21}$	OMe
	129	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	$C_{10}H_{21}$	OH
	130	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	$C_{10}H_{21}$	OMe
5	131	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	$C_{10}H_{21}$	OH
	132	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q7	OMe
	133	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q7	OH
	134	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q7	OMe
	135	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q7	OH
10	136	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q7	OMe
	137	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q7	OH
	138	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q7	OMe
	139	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q7	OH
	140	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q8	OMe
15	141	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q8	OH
	142	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q8	OMe
	143	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q8	OH
	144	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q8	OMe
	145	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q8	OH
20	146	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q8	OMe
	147	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q8	OH
	148	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q9	OMe
	149	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q12	OMe
	150	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q15	OMe
25	151	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q9	OMe
	152	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q12	OMe
	153	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q22	Q15	OMe
	154	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q9	OMe
	155	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q12	OMe

	156	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q26	Q15	OMe
	157	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q18	(R)-Q4	OMe
	158	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q18	(R)-Q4	OH
	159	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q18	(R)-Q1	OMe
5	160	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q18	(R)-Q1	OH
	161	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q18	(R)-Q4	OMe
	162	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q18	(R)-Q4	OH
	163	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q18	(R)-Q1	OMe
	164	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q18	(R)-Q1	OH
10	165	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q25	(R)-Q4	OMe
	166	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q25	(R)-Q4	OH
	167	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q25	(R)-Q1	OMe
	168	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q25	(R)-Q1	OH
	169	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q25	(R)-Q4	OMe
15	170	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q25	(R)-Q4	OH
	171	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q25	(R)-Q1	OMe
	172	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q25	(R)-Q1	OH
	173	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q27	(R)-Q4	OMe
	174	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q27	(R)-Q4	OH
20	175	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q27	(R)-Q1	OMe
	176	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q27	(R)-Q1	OH
	177	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q27	(R)-Q4	OMe
	178	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q27	(R)-Q4	OH
	179	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q27	(R)-Q1	OMe
25	180	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q27	(R)-Q1	OH
	181	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q19	(R)-Q4	OMe
	182	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q20	(R)-Q4	OMe
	183	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	Q21	(R)-Q4	OMe
	184	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q19	(R)-Q4	OMe

	185	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q20	(R)-Q4	OMe
	186	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q21	(R)-Q4	OMe
	187	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q2	Q26	(R)-Q4	OMe
	188	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q2	Q26	(R)-Q4	OH
5	189	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q2	Q26	(R)-Q1	OMe
	190	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q2	Q26	(R)-Q1	OH
	191	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q2	Q22	(R)-Q4	OMe
	192	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q2	Q22	(R)-Q4	OH
	193	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q2	Q22	(R)-Q1	OMe
10	194	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q2	Q22	(R)-Q1	OH
	195	$C_{14}H_{29}$	(R)-Q2	Q26	(R)-Q4	OMe
	196	$C_{14}H_{29}$	(R)-Q2	Q26	(R)-Q4	OH
	198	$C_{14}H_{29}$	(R)-Q2	Q26	(R)-Q1	OMe
	198	$C_{14}H_{29}$	(R)-Q2	Q26	(R)-Q1	OH
15	199	$C_{14}H_{29}$	(R)-Q2	Q22	(R)-Q4	OMe
	200	$C_{14}H_{29}$	(R)-Q2	Q22	(R)-Q4	OH
	201	$C_{14}H_{29}$	(R)-Q2	Q22	(R)-Q1	OMe
	202	$C_{14}H_{29}$	(R)-Q2	Q22	(R)-Q1	OH
	203	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q5	Q26	(R)-Q4	OMe
20	204	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q5	Q26	(R)-Q4	OH
	205	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q5	Q26	(R)-Q1	OMe
	206	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q5	Q26	(R)-Q1	OH
	207	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q5	Q22	(R)-Q4	OMe
	208	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q5	Q22	(R)-Q4	OH
25	209	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q5	Q22	(R)-Q1	OMe
	210	$C_{12}H_{25}$	(R)-Q5	Q22	(R)-Q1	OH
	211	$C_{14}H_{29}$	(R)-Q5	Q26	(R)-Q4	OMe
	212	$C_{14}H_{29}$	(R)-Q5	Q26	(R)-Q4	OH
	213	$C_{14}H_{29}$	(R)-Q5	Q26	(R)-Q1	OMe

	214	C ₁₄ H ₂₉	(R)-Q5	Q26	(R)-Q1	OH
	215	C ₁₄ H ₂₉	(R)-Q5	Q22	(R)-Q4	OMe
	216	C ₁₄ H ₂₉	(R)-Q5	Q22	(R)-Q4	OH
	217	C ₁₄ H ₂₉	(R)-Q5	Q22	(R)-Q1	OMe
5	218	C ₁₄ H ₂₉	(R)-Q5	Q22	(R)-Q1	OH
	219	C ₁₂ H ₂₅	Q8	Q26	(R)-Q4	OMe
	220	C ₁₂ H ₂₅	Q8	Q26	(R)-Q4	OH
	221	C ₁₂ H ₂₅	Q8	Q26	(R)-Q1	OMe
	222	C ₁₂ H ₂₅	Q8	Q26	(R)-Q1	OH
10	223	C ₁₂ H ₂₅	Q8	Q22	(R)-Q4	OMe
	224	C ₁₂ H ₂₅	Q8	Q22	(R)-Q4	OH
	225	C ₁₂ H ₂₅	Q8	Q22	(R)-Q1	OMe
	226	C ₁₂ H ₂₅	Q8	Q22	(R)-Q1	OH
	227	C ₁₄ H ₂₉	Q8	Q26	(R)-Q4	OMe
15	228	C ₁₄ H ₂₉	Q8	Q26	(R)-Q4	OH
	229	C ₁₄ H ₂₉	Q8	Q26	(R)-Q1	OMe
	230	C ₁₄ H ₂₉	Q8	Q26	(R)-Q1	OH
	231	C ₁₄ H ₂₉	Q8	Q22	(R)-Q4	OMe
	232	C ₁₄ H ₂₉	Q8	Q22	(R)-Q4	OH
20	233	C ₁₄ H ₂₉	Q8	Q22	(R)-Q1	OMe
	234	C ₁₄ H ₂₉	Q8	Q22	(R)-Q1	OH
	235	C ₁₂ H ₂₅	(S)-Q2	Q26	(R)-Q4	OMe
	236	C ₁₂ H ₂₅	(S)-Q5	Q26	(R)-Q4	OMe
	237	C ₁₂ H ₂₅	Q13	Q26	(R)-Q4	OMe
25	238	C ₁₂ H ₂₅	Q16	Q26	(R)-Q4	OMe
	239	C ₁₂ H ₂₅	Q10	Q26	(R)-Q4	OMe
	240	C ₁₂ H ₂₅	(S)-Q2	Q22	(R)-Q4	OMe
	241	C ₁₂ H ₂₅	(S)-Q5	Q22	(R)-Q4	OMe
	242	C ₁₂ H ₂₅	Q13	Q22	(R)-Q4	OMe

	243	$C_{12}H_{25}$	Q16	Q22	(R)-Q4	OMe
	244	$C_{12}H_{25}$	Q10	Q22	(R)-Q4	OMe
	245	$C_{14}H_{29}$	(S)-Q2	Q26	(R)-Q4	OMe
	246	$C_{14}H_{29}$	(S)-Q5	Q26	(R)-Q4	OMe
5	247	$C_{14}H_{29}$	Q13	Q26	(R)-Q4	OMe
	248	$C_{14}H_{29}$	Q16	Q26	(R)-Q4	OMe
	249	$C_{14}H_{29}$	Q10	Q26	(R)-Q4	OMe
	250	(R)-Q2	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
	251	(R)-Q2	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OH
10	252	(R)-Q2	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q1	OMe
	253	(R)-Q2	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q1	OH
	254	(R)-Q2	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
	255	(R)-Q2	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OH
	256	(R)-Q2	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q1	OMe
15	257	(R)-Q2	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q1	OH
	258	(R)-Q5	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
	259	(R)-Q5	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OH
	260	(R)-Q5	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q1	OMe
	261	(R)-Q5	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q1	OH
20	262	(R)-Q5	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
	263	(R)-Q5	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OH
	264	(R)-Q5	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q1	OMe
	265	(R)-Q5	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q1	OH
	266	Q8	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
25	267	Q8	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OH
	268	Q8	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q1	OMe
	269	Q8	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q1	OH
	270	Q8	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
	271	Q8	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OH

	272	Q8	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q1	OMe
	273	Q8	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q1	OH
	274	(S)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
	275	(S)-Q2	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
5	276	(S)-Q5	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
	277	Q10	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
	278	Q11	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
	279	Q13	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
	280	Q14	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
10	281	Q16	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
	282	Q17	$C_{12}H_{25}$	Q26	(R)-Q4	OMe
	283	(S)-Q3	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
	284	(S)-Q2	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
	285	(S)-Q5	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
15	286	Q10	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
	287	Q11	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
	288	Q13	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
	289	Q14	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
	290	Q16	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
20	291	Q17	$C_{12}H_{25}$	Q22	(R)-Q4	OMe
	292	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	$C_{10}H_{21}$	OMe
	293	$C_{14}H_{29}$	$C_{12}H_{25}$	Q23	$C_{10}H_{21}$	OH
	294	$C_{14}H_{29}$	$C_{10}H_{21}$	Q23	(R)-Q4	OMe
	295	$C_{14}H_{29}$	$C_{10}H_{21}$	Q23	(R)-Q4	OH
25	296	$C_{14}H_{29}$	$C_{10}H_{21}$	Q23	(R)-Q1	OMe
	297	$C_{14}H_{29}$	$C_{10}H_{21}$	Q23	(R)-Q1	OH
	298	$C_{14}H_{29}$	$C_{14}H_{29}$	Q23	(R)-Q4	OMe
	299	$C_{14}H_{29}$	$C_{14}H_{29}$	Q23	(R)-Q4	OH

	300	C ₁₄ H ₂₉	C ₁₄ H ₂₉	Q23	(R)-Q1	OMe
	301	C ₁₄ H ₂₉	C ₁₄ H ₂₉	Q23	(R)-Q1	OH
	302	(R)-Q5	(R)-Q5	Q23	(R)-Q4	OMe
	303	(R)-Q5	(R)-Q5	Q23	(R)-Q4	OH
5	304	(R)-Q5	(R)-Q5	Q23	(R)-Q1	OMe
	305	(R)-Q5	(R)-Q5	Q23	(R)-Q1	OH
	306	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q23	(R)-Q5	OMe
	307	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q23	(R)-Q5	OH
	308	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q23	Q8	OMe
10	309	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q23	Q8	OH
	310	C ₁₄ H ₂₉	C ₁₂ H ₂₅	Q23	Q8	OMe
	311	C ₁₄ H ₂₉	C ₁₂ H ₂₅	Q23	Q8	OH
	312	(R)-Q5	C ₁₂ H ₂₅	Q23	(R)-Q4	OMe
	313	(R)-Q5	C ₁₂ H ₂₅	Q23	(R)-Q4	OH
15	314	(R)-Q5	C ₁₂ H ₂₅	Q23	(R)-Q1	OMe
	315	(R)-Q5	C ₁₂ H ₂₅	Q23	(R)-Q1	OH
	316	Q8	Q8	Q26	(R)-Q4	OMe
	317	Q8	Q8	Q23	(R)-Q4	OMe
	318	Q8	Q8	Q26	(R)-Q1	OMe
20	319	Q8	Q8	Q23	(R)-Q1	OMe
	320	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q23	Q7	OMe
	321	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	Q23	Q7	OH
	322	(R)-Q2	(R)-Q2	Q23	(R)-Q4	OMe
	323	(R)-Q2	(R)-Q2	Q23	(R)-Q4	OH
25	324	(R)-Q2	(R)-Q2	Q23	(R)-Q1	OMe
	325	(R)-Q2	(R)-Q2	Q23	(R)-Q1	OH

326	(R)-Q3	(R)-Q3	Ac	Q28	OMe
327	(R)-Q3	(R)-Q3	Ac	Q28	OH
328	(R)-Q3	(R)-Q3	Ac	Q28	F

5

表1において、好適な化合物は、

例示化合物番号1:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-
 10 メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[9-オクタデシノイルアミノ]-4-O-
 ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2,3-O-ジドデシル-α-D-グル
 コピラノシド、

例示化合物番号7:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-
 15 メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-9-オクタデセノイルアミノ]-
 4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2,3-O-ジドデシル-α-
 D-グルコピラノシド、

例示化合物番号13:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-
 3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミ
 20 ノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2,3-O-ジドデシル-α-
 D-グルコピラノシド、

例示化合物番号19:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-
 20 3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(E)-11-オクタデセノイルアミ
 ノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2,3-O-ジドデシル-α-
 D-グルコピラノシド、

例示化合物番号43:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-
 3-メトキシデシル]-2-[(Z)-9-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホス
 25 ホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-
 テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

例示化合物番号49:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-{(R)-
 3-メトキシデシル}-6-O-メチル-2-{(Z)-11-(オクタデセノイ
 ルアミノ)}-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル

—2—O—テトラデシル— α —D—グルコピラノシド、

例示化合物番号50:カルボキシメチル 6—O—[2—デオキシ—3—O—[(R)—3—メトキシデシル]—2—[(Z)—11—オクタデセノイルアミノ]—4—O—ホスホノ— β —D—グルコピラノシル]—3—O—ドデシル—2—O—テトラデシル— α —D—グルコピラノシド、

例示化合物番号51:カルボキシメチル 6—O—[2—デオキシ—3—O—[(R)—3—ヒドロキシデシル]—6—O—メチル—2—[(Z)—11—オクタデセノイルアミノ]—4—O—ホスホノ— β —D—グルコピラノシル]—3—O—ドデシル—2—O—テトラデシル— α —D—グルコピラノシド、

10 例示化合物番号52:カルボキシメチル 6—O—[6—O—アリルオキシカルボニル—2—デオキシ—3—O—[(R)—3—ヒドロキシデシル]—2—[(Z)—11—オクタデセノイルアミノ]—4—O—ホスホノ— β —D—グルコピラノシル]—3—O—ドデシル—2—O—テトラデシル— α —D—グルコピラノシド、

例示化合物番号55:カルボキシメチル 6—O—[2—デオキシ—3—O—[(R)—3—メトキシデシル]—2—[(E)—11—オクタデセノイルアミノ]—4—O—ホスホノ—6—O—メチル— β —D—グルコピラノシル]—3—O—ドデシル—2—O—テトラデシル— α —D—グルコピラノシド、

例示化合物番号66:カルボキシメチル 6—O—[2—デオキシ—2—ホルムアミド—4—O—ホスホノ—3—O—[(R)—3—[(Z)—7—テトラデセニルオキシ]テトラデシル]— β —D—グルコピラノシル]—3—O—ドデシル—2—O—テトラデシル— α —D—グルコピラノシド、

例示化合物番号107:カルボキシメチル 6—O—[2—アセタミド—2—デオキシ—6—O—メチル—4—O—ホスホノ—3—O—[(R)—3—[(Z)—7—テトラデセニルオキシ]テトラデシル]— β —D—グルコピラノシル]—3—O—ドデシル—2—O—(3—ヒドロキシテトラデシル)— α —D—グルコピラノシド、例示化合物番号108:カルボキシメチル 6—O—[2—アセタミド—2—デオキシ—4—O—ホスホノ—3—O—[(R)—3—[(Z)—7—テトラデセニルオキシ]テトラデシル]— β —D—グルコピラノシル]—3—O—ドデシル—2—O—(3—ヒドロキシテトラデシル)— α —D—グルコピラノシド、

25 例示化合物番号108:カルボキシメチル 6—O—[2—アセタミド—2—デオキシ—4—O—ホスホノ—3—O—[(R)—3—[(Z)—7—テトラデセニルオキシ]テトラデシル]— β —D—グルコピラノシル]—3—O—ドデシル—2—O—(3—ヒドロキシテトラデシル)— α —D—グルコピラノシド、

例示化合物番号161:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-オクタデカノイルアミノ-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

- 5 例示化合物番号165:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z, Z)-9, 12-オクタデカジエニルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド、

- 10 例示化合物番号173:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[11-オクタデシノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド、

- 15 例示化合物番号292:カルボキシメチル 6-O-[3-O-デシル-2-デオキシ-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

- 20 例示化合物番号293:カルボキシメチル 6-O-[3-O-デシル-2-デオキシ-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

- 例示化合物番号294:カルボキシメチル 3-O-デシル-6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

- 25 例示化合物番号295:カルボキシメチル 3-O-デシル-6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセナミド]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

例示化合物番号298:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-

3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホ
スホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジテトラデシ
ル-α-D-グルコピラノシド、

例示化合物番号302:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-
5 3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホ
スホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ビス[(R)-
3-メトキシドデシル]-α-D-グルコピラノシド、

例示化合物番号306:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-
3-メトキシドデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-
10 ホスホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル
-α-D-グルコピラノシド、

例示化合物番号308:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-ノニルオ
キシエチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-6
-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グ
15 ルコピラノシド、

例示化合物番号312:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-
3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホ
スホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2-O-ドデシル-3-O-
-[(R)-3-メトキシドデシル]-α-D-グルコピラノシド、

20 例示化合物番号317:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-
3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホ
スホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ビス(ノニル
オキシエチル)-α-D-グルコピラノシド、

例示化合物番号320:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-ヘプチル
25 オキシエチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-
6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-
グルコピラノシド、

例示化合物番号322:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-
3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホ

スホノ-6-O-メチル-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ビス[(R)-3-ヒドロキシドデシル]-α-D-グルコピラノシド、

例示化合物番号326:カルボキシメチル 6-O-[2-アセタミド-2-デオキシ-3-O-{(R)-3-ドデシルオキシテトラデシル}-6-O-メチル-4-O-
5 ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2-O-{(R)-3-ヒドロキシテトラデシル}-3-O-{(R)-3-ヒドロキシテトラデシル}-α-D-グルコピラノシド、

例示化合物番号327:カルボキシメチル 6-O-[2-アセタミド-2-デオキシ-3-O-{(R)-3-ドデシルオキシテトラデシル}-4-O-ホスホノ-β-D-
10 -グルコピラノシル]-2-O-{(R)-3-ヒドロキシテトラデシル}-3-O-{(R)-3-ヒドロキシテトラデシル}-α-D-グルコピラノシド又は

例示化合物番号328:カルボキシメチル 6-O-[2-アセタミド-2, 6-ジデオキシ-3-O-{(R)-3-ドデシルオキシテトラデシル}-6-フルオロ-4-O-
15 -ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2-O-{(R)-3-ヒドロキシテトラデシル}-3-O-{(R)-3-ヒドロキシテトラデシル}-α-D-グルコピラノシド

であり、最も好適な化合物は、

例示化合物番号1:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[9-オクタデシノイルアミノ]-4-O-
20 -ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド、

例示化合物番号7:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-9-オクタデセノイルアミノ]-4-O-
25 -ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド、

例示化合物番号13:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-
-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド、

例示化合物番号19:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(E)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2,3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド、

- 5 例示化合物番号49:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-{(R)-3-メトキシデシル}-6-O-メチル-2-{(Z)-11-(オクタデセノイルアミノ)}-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

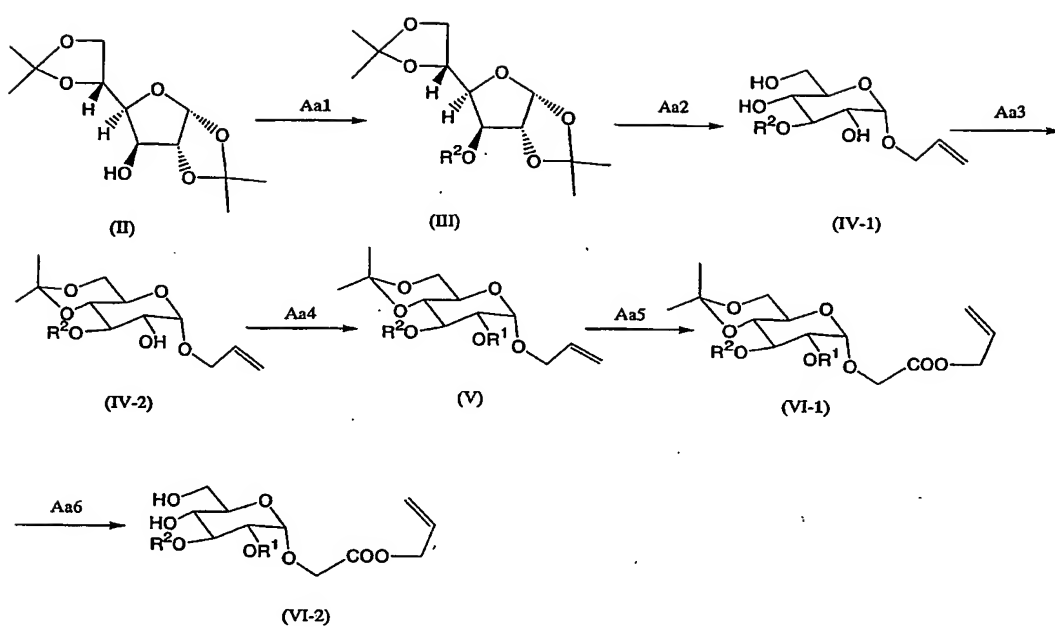
- 10 例示化合物番号50:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

- 15 例示化合物番号51:カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-ヒドロキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド又は

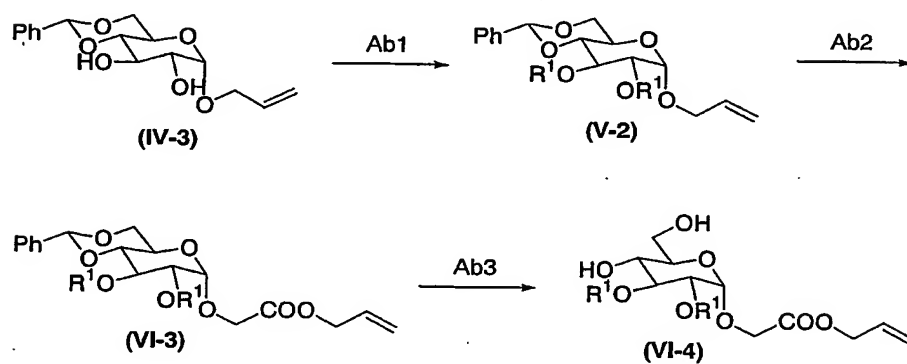
- 20 例示化合物番号52:カルボキシメチル 6-O-[6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-3-O-[(R)-3-ヒドロキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド
である。

- 25 本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下の方法により、公知化合物(II)(Aldrichより入手)又は(IV-3)(カルボハイドレート・リサーチ、第254巻、43頁(1994年)に記載の方法に準じて合成)を出発原料として用いて、製造することができる。

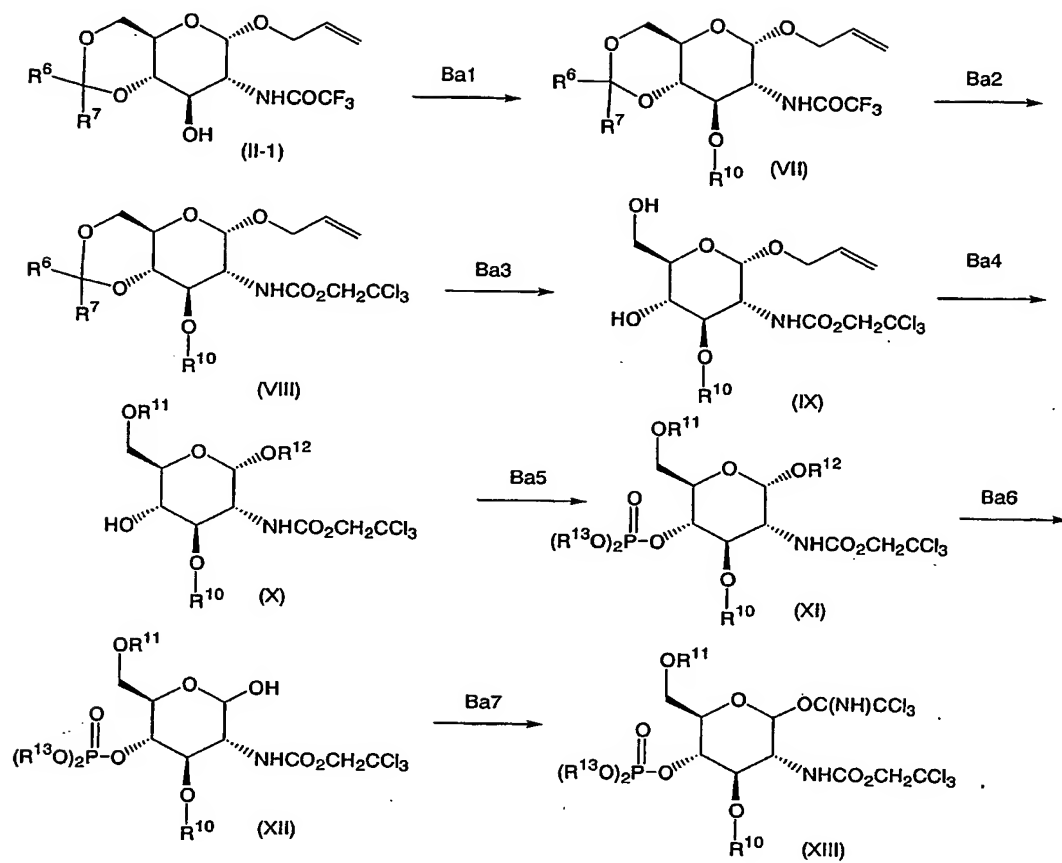
A工程 a法



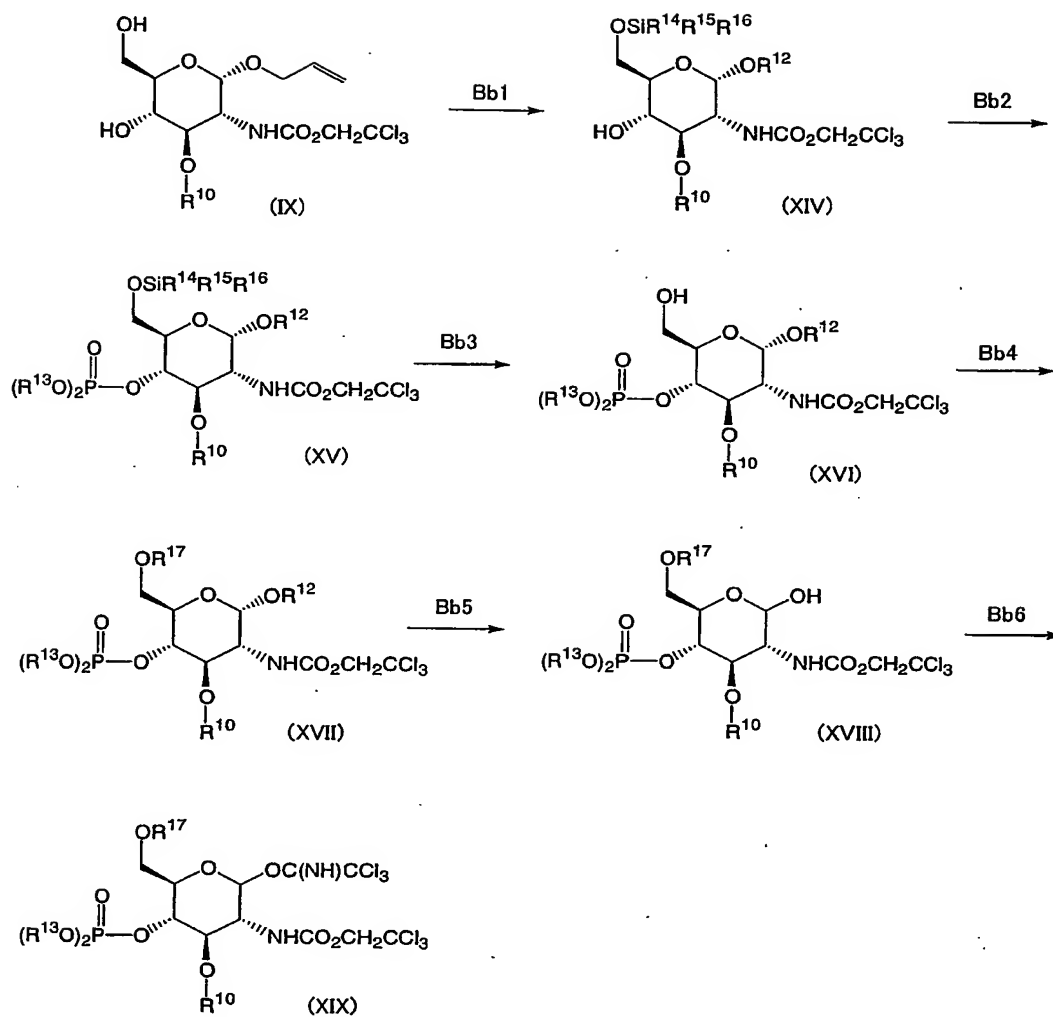
b法



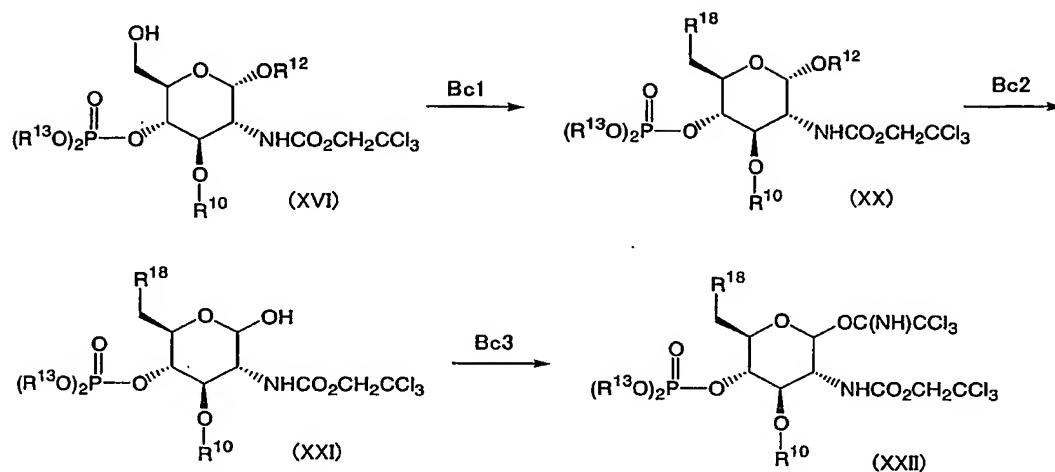
B工程 a法… 6位OH体



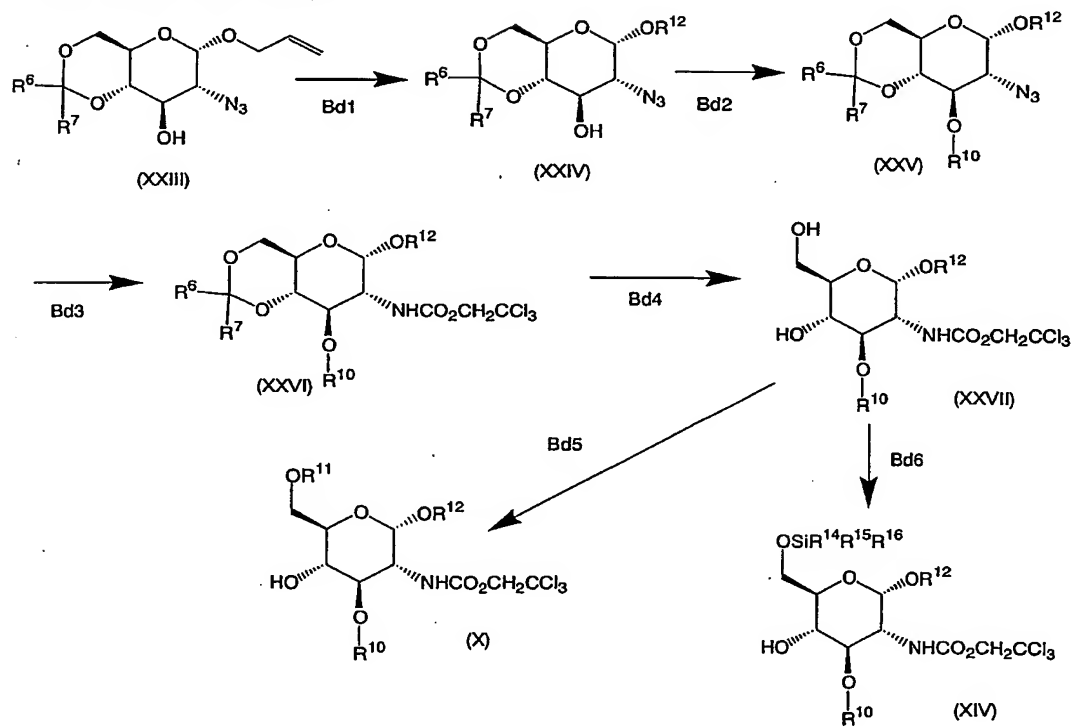
b法… 6位アルコキシ体



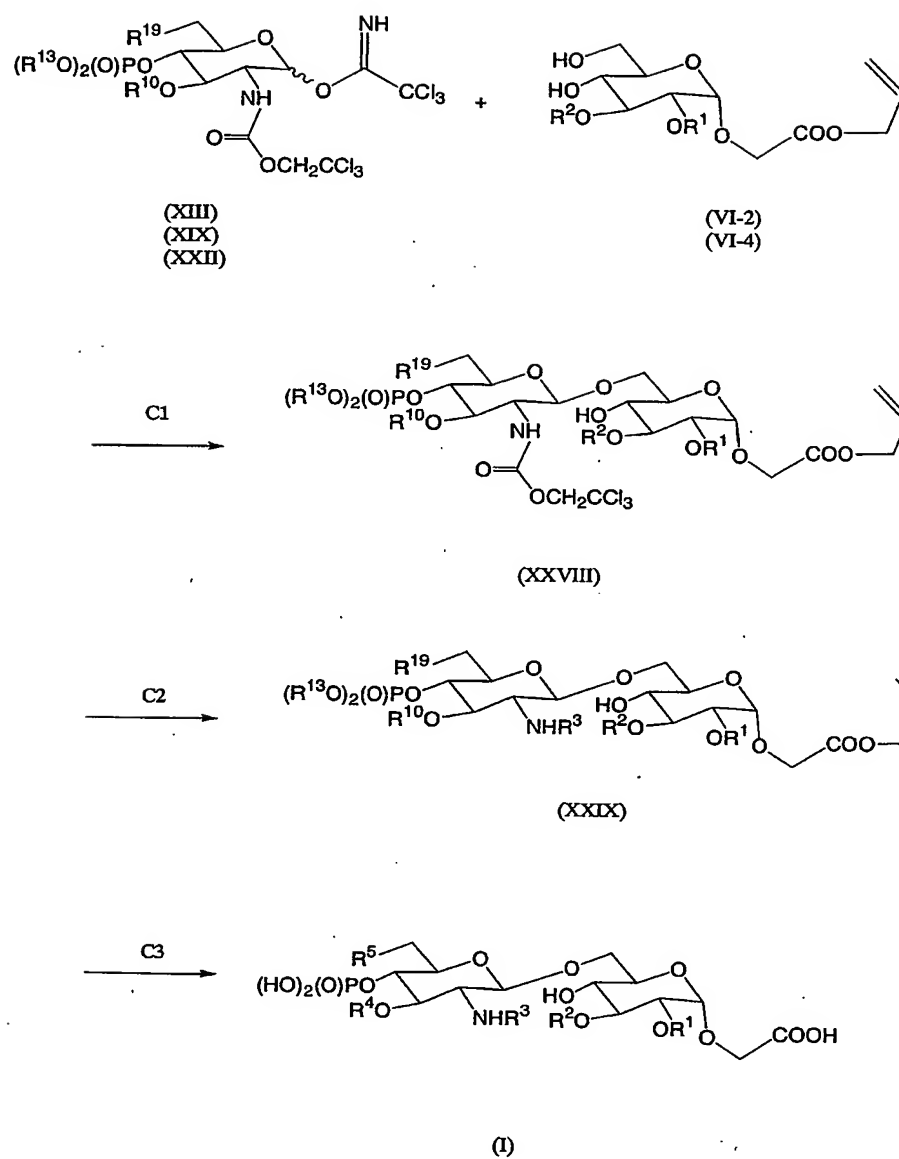
c 法… 6 位H体・ハロゲン体



d 法… 3 位アルケニル・アルキニル



C工程



上記工程中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前述したものと同意義を示す。

R^6 及び R^7 は、同一又は異なって水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又は C_6-C_{10} アリール基を示す。

R^{10} は、下記置換基群Bから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい、 C_1-C_{20} アルキル基、 C_2-C_{20} アルケニル基又は C_2-C_{20} アルキニル基であり、置換基群Bは、ハロゲン原子、保護された水酸基（該保護基としては、好適には、トリクロロエトキシカルボニル基又はベンジル基である）、オキソ基、オキソ基を有していてもよい C_1-C_{20} アルコキシ基、オキソ基を有していてもよい C_2-C_{20} アルケニルオキシ基、オキソ基を有していてもよい C_2-C_{20} アルキニルオキシ基、オキソ基を有していてもよい C_1-C_{20} アルカノイルオキシ基、オキソ基を有していてもよい C_3-C_{20} アルケノイルオキシ基及びオキソ基を有していてもよい C_3-C_{20} アルキノイルオキシ基からなる群である。

10 R^{11} は、水酸基の保護基であり、好適には、ベンジルオキシカルボニル基又はアリルオキシカルボニル基である。

R^{12} は、1-プロペニル基である。

R^{13} は、アリル基、置換基を有してもよい C_6-C_{10} アリール基又は置換基を有してもよい C_7-C_{11} アラルキル基を示し、好適には、アリル基、フェニル基又はベンジル
15 基である。

R^{14} 、 R^{15} 及び R^{16} は、同一又は異なって、 C_1-C_4 アルキル基又は C_6-C_{10} アリール基を示す。

R^{17} は、オキソ基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基を示す。

R^{18} は、水素原子又はハロゲン原子を示す。

20 R^{19} は、水素原子、ハロゲン原子、保護された水酸基（該保護基としては、好適には、ベンジルオキシカルボニル基又はアリルオキシカルボニル基である。）、オキソ基を有していてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、オキソ基を有していてもよい C_2-C_6 アルケニルオキシ基又はオキソ基を有していてもよい C_2-C_6 アルキニルオキシ基を示す。

25

本願発明の化合物（I）を製造する工程は3工程からなる。

（1）A工程は、中間体（VI-2）又は（VI-4）を製造する工程であり、a法及びb法の2種類の方法を記載する。

（2）B工程は、中間体（XIII）、（XIX）及び（XXII）を製造する工程である。 R^5

の種類に応じて、a法、b法及びc法の3種類の方法を記載する。

(3) C工程は、中間体(VI-2)又は(VI-4)と中間体(XIII)、(XIX)及び(XXII)を縮合し、目的化合物(I)を製造する工程である。

5 以下、各工程につき、説明する。

(1) A工程

(1-1) a法

本方法は化合物(II)を出発原料とし、化合物(VI-2)を製造する方法である。

(第Aa1工程)

10 本工程は、ジアセトン-D-グルコース化合物(II)の3位水酸基がアルキル化(アルケニル基、アルキニル基を導入する場合も含む。以下、製造工程の説明において、同様の定義とする。)又はアシル化された化合物(III)を製造する工程であり、アルキル化は下記①の方法、アシル化は下記②の方法により達成される。

①アルキル化

15 本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(III)にアルキル化剤を反応させることによって達成される。

使用される溶剤としては、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類があげられるが、好適には、ジメチルホルムアミドである。

20 使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；*n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属等があげられるが、好適には、水素化ナトリウムである。

25 使用されるアルキル化剤としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、スルホン酸エステル類があげられるが、好適には、臭化物(R^2Br)又はメタンスルホン酸エステル(R^2OSO_2Me)である。

反応温度は、通常0℃乃至100℃で行われるが、好適には、0℃乃至60℃である。

反応時間は、反応温度、原料、試薬または使用される溶剤等によって異なるが、通

常、20分間乃至48時間であり、好適には、2乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

②アシル化

本工程は、不活性溶剤中、縮合剤及び塩基の存在又は非存在下、化合物(II)に、アシル化剤を処理することにより達成される。

使用される溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類をあげることができるが、好適には、メチレンクロリドである。

使用される縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミドなどのカルボジイミド類をあげることができるが、好適には、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドである。

使用される塩基としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基類をあげることができるが、好適には、4-ジメチルアミノピリジンである。

使用されるアシル化剤としては、式： $R^2 OH$ で表されるカルボン酸、または、式： $R^2 C 1$ （式中、 R^2 は、 R^2 の定義のうちアルカノイル基、アルケノイル基又はアルキノイル基を示す。）で表される酸クロライドがあげられる。これらのアシル化剤が、水酸基又はオキソ基を有する場合、かかる基は保護されていてもよく、例えば、オキソ基は、アセタール基として保護される。

反応温度は、通常0℃乃至100℃であり、好適には、15℃乃至25℃（室温）である。

反応時間は、通常20分間乃至24時間であり、好適には1乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例

えば、反応混合物をろ過し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

- 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィ等により、精製することもできる。

(第A a 2工程)

本工程は、化合物(III)を、アリルアルコール溶媒中、塩酸ガス存在下で加熱することにより化合物(IV-1)を得る工程である。

- 10 反応温度は、通常0℃乃至溶媒の還流加熱温度で行われるが、好適には、室温乃至80℃である。

反応時間は、通常20分間乃至24時間であり、好適には、1乃至5時間である。

(第A a 3工程)

- 15 本工程は、化合物(IV-1)の4位及び6位アルコールにイソプロピリデンを架け化合物(IV-2)を得る工程である。本工程は、化合物(IV-1)に、不活性溶剤中、酸触媒存在下で2, 2-ジメトキシプロパンを作用させることにより達成される。

使用される溶剤としては、例えば、ジメチルホルムアミドなどのアミド類があげられる。

- 20 使用される酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸などがあげられる。

反応温度は、通常室温乃至50℃である。

反応時間は、通常20分間乃至24時間である。

- 25 反応終了後、本反応の目的化合物(IV-2)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィ等により、精製することもできる。

(第A a 4工程)

本工程は、化合物 (IV-2) の2位のアルコールをアルキル化して化合物 (V) を得る工程であり、第A a 1工程と同様の条件で処理することにより達成される。

5

(第A a 5工程)

本工程は、化合物 (V) の1位アリル基を段階的に酸化して、カルボキシメチル基へと変換したのち、エステル化して化合物 (VI-1) を製造する工程であり、酸化剤およびエステル化剤を処理することによって達成される。

10 ①アリル基からカルボキシメチル基への段階的な酸化

本工程は、不活性溶剤中、四酸化ルテニウムにより、化合物 (V) のアリル基をカルボン酸へ変換する工程である。

使用される溶剤としては、例えば、水-四塩化炭素-シアノメタン (3 : 2 : 2) などがあげられる。

15 反応温度は、通常0℃乃至50℃であり、好適には、0℃乃至室温である。

反応時間は、通常20分間乃至24時間である。

②エステル化

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、上記①で得られたカルボン酸に臭化アリルを反応させて達成される。

20 使用される溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類があげられる。

反応温度は、通常0℃乃至50℃であり、好適には、0℃乃至室温である。

反応時間は、通常20分間乃至24時間である。

25 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラ

フィー等により、精製することもできる。

(第A a 6 工程)

- 5 本工程は、化合物 (VI-1) の 4 位及び 6 位の水酸基の保護基を酸処理により脱保護することによって達成される。

使用される酸としては、例えば、塩酸、硫酸のような無機酸；酢酸、しゅう酸、p-tert-ブレンスルホン酸のような有機酸があげられるが、好適には有機酸であり、更に好適には、水で希釈 (20 ~ 90 %) した酢酸又はメタノール中の p-tert-ブレンスルホン酸である。

- 10 使用される溶媒は、水又はメタノールである

反応温度は、通常 0℃乃至 100℃である。

反応時間は、通常 20 分間乃至 24 時間である。

- 15 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

- 20 (1-2) b 法

本方法は、R¹とR²が同一である化合物 (I) の製造に用いる中間体 (VI-4) の製法である。

(第A b 1 工程)

- 25 本工程は、化合物 (IV-3) を出発原料とし、その 2, 3 位水酸基がアルキル化された化合物 (V-2) を製造する工程であり、第A a 1工程①と同様の条件で処理することによって達成される。

(第A b 2 工程)

本工程は、化合物 (V-2) の 1 位アリル基を段階的に酸化して、カルボキシメチル基へと変換したのち、エステル化して化合物 (VI-3) を製造する工程であり、第A a

5工程と同様の条件で処理することによって達成される。

(第A b 3工程)

- 本工程は、化合物(VI-3)の4位及び6位の水酸基の保護基を酸処理により脱保護
5 することにより化合物(VI-4)を製造する工程であり、第A a 6工程と同様の条件で
処理することによって達成される。

(2) B工程

(2-1) a法

- 10 本方法は、R⁵が水酸基である化合物(I)の製造に用いる中間体(XIII)の製法
である。

(第B a 1工程)

- 本工程は、化合物(II-1)(カルボハイドレート・リサーチ、第222巻、57
頁(1991年))の3位水酸基がアルキル化された化合物(VII)を製造する工程
15 であり、第A a 1工程①と同様の条件で処理することによって達成される。

(第B a 2工程)

- 本工程は、化合物(VII)の2位を脱保護したのち、再び2位アミノ基を保護した
化合物(VIII)を製造する工程である。

20 ①脱保護反応

本工程は、不活性溶剤中、アルカリ条件下、化合物(VII)の2位トリフルオロア
セトアミドを脱保護する工程である。

- 使用される溶剤としては、例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類；
ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；アセトニトリルのよう
25 なニトリル類があげられるが、好適にはアルコール類(エタノール)である。

使用されるアルカリとしては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムの
ようなアルカリ金属炭酸水素類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化
アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属
アルコキシドがあげられるが、好適には、水酸化アルカリ金属である。

反応温度は、通常 0℃乃至 100℃であるが、好適には、25℃乃至 80℃である。

反応時間は、通常 30 分間乃至 24 時間であり、好適には、1 乃至 5 時間である。

②保護化反応

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、保護化剤を反応させて達成される。

- 5 使用される溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類があげられるが、好適にはハロゲン化炭化水素類であり、特に好適にはメチレンクロリドである。

- 10 使用される塩基としては、例えば、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのようなピリジン類；トリエチルアミン、トリブチルアミンのようなトリアルキルアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類などがあげられるが、好適には、アルカリ金属炭酸水素塩類（炭酸水素ナトリウム）である。

使用される保護化剤としては、後述する第 C 1 工程のグリコシル化を妨げないものであればよく、好適には、トリクロロエトキシカルボニルクロリドである。

- 15 反応温度は、通常 -20℃乃至 60℃であり、好適には、0℃乃至 25℃である。

反応時間は、通常 30 分間乃至 24 時間であり、好適には、1 乃至 5 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物 (VIII) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を溶剤で希釈し、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

- 20 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

(第 B a 3 工程)

- 25 本工程は、化合物 (VIII) の 4 位及び 6 位水酸基の保護基が脱保護された化合物 (IX) を製造する工程であり、前記 (第 A a 6 工程) と同様の条件で処理することによって達成される。

(第 B a 4 工程)

本工程は、所望により化合物 (IX) の 1 位アリル基を異性化させた後、6 位水酸基

が選択的に保護された化合物 (X) を製造する工程である。

R¹⁰に不飽和結合が存在する場合は、以下の工程中で保護基を導入する場合は、還元反応を用いなくて除去することのできるアリル基又はアリルオキシカルボニル基を使用するため、それらのアリル基と1位アリル基とを差別化するために以下の①に述べた異性化反応を行う必要があり、R¹⁰に不飽和結合が存在しない場合は、直ちに②の保護化反応を行ってよい。

① 1位アリル基の異性化反応

本工程は、不活性溶剤中、化合物 (IX) の1位アリル基を金属触媒によって異性化させる反応である。

10 使用される溶剤は、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトニトリルのようなニトリル類が挙げられるが、好適には、エーテル類であり、更に好適にはテトラヒドロフランである。

15 使用される金属触媒としては、パラジウム、ロジウム、イリジウムなどの錯体が用いられるが、好適には、(1, 5-シクロオクタジエン)ビス(メチルジフェニルホスフィン)イリジウム(I)ヘキサフルオロホスフェート ($[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PMePh}_2)_2]\text{PF}_6$) である。

反応温度は、通常0℃乃至50℃であり、好適には、5℃乃至30℃である。

20 反応時間は、通常10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至8時間である。

② 6位水酸基の保護化反応

本反応は、不活性溶剤中、塩基存在下、保護化剤を処理することによって達成される。

25 使用される溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類があげられるが、好適には、メチレンクロリドである。

使用される塩基としては、例えば、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリンのような有機塩基類があげられるが、好適には、ピ

リジンである。

使用される保護化剤としては、脱保護処理を行うことによって6位水酸基が収率良く回復できるものであればよく、例えば、tert-ブトキシカルボニルクロリドのようなアルキルオキシカルボニルハライド、ベンジルオキシカルボニルクロリドのような
5 アラルキルオキシカルボニルハライド、アリルオキシカルボニルクロリドのようなアルケニルオキシカルボニルハライドがあげられるが、R¹⁰に不飽和結合が存在しない場合は、好適には、ベンジルオキシカルボニルクロリドであり、R¹⁰に不飽和結合が存在する場合は、好適には、アリルオキシカルボニルクロリドである。

反応温度は、通常-50℃乃至50℃であり、好適には、-10℃乃至30℃である。
10

反応時間は、通常10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(X)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない
15 有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィ等により、精製することもできる。

20 (第Ba5工程)

本工程は、化合物(X)の4位水酸基がリン酸化された化合物(XI)を製造する工程であり、不活性溶剤中、塩基存在下、リン酸化剤で処理することにより達成される。

使用される溶剤は、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエー
25 テル類又は含水エーテル類；酢酸エチルのようなエステル類があげられるが、好適にはハロゲン系炭化水素類（メチレンクロリド）である。

使用される塩基は、例えば、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1H-テトラゾールのような有機塩基類があげられるが、好適にはジメチルアミノピリジンである。

リン酸化剤は、式： $(R^{13}O)_2P(=O)X$ （式中、 R^{13} は前記と同意義を示し、 X は塩素、臭素、よう素のようなハロゲン原子を示し、好適には塩素原子である。）で表されるリン酸ハライドが一つの方法として使用される。リン酸ハライドとしては、後述する第C3工程においてリン酸エステル化合物（XXIX）を脱保護してリン酸化合物（I）に変換する際、保護基 R^{13} が収率良く容易に除去できるようなものであればよく、 R^{10} に不飽和結合が存在しない場合は、好適には、フェニルホスホリルクロリド又はベンジルホスホリルクロリドであり、 R^{10} に不飽和結合が存在する場合は、別の方法として、好適には、ビス（アリルオキシ）（ジイソプロピルアミノ）ホスフィンとテトラゾールのような塩基でジアリルホスファイトとし、それを更にメタクロル過安息香酸又は過酸化水素水にて酸化するか、オキソンのような無機酸化剤で酸化することにより、ジアリルリン酸エステルとする。

反応温度は、通常 -20°C 乃至 50°C であり、好適には、 -10°C 乃至 30°C である。

反応時間は、通常10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物（XI）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィ等により、精製することもできる。

（第Ba6工程）

本工程は、化合物（XI）の1位保護基が脱保護された化合物（XII）を製造する工程である。

R^{10} に不飽和結合が存在しない場合は、前記（第Ba4工程）の①と同様にして化合物（XI）の1位アリル基を金属触媒によって異性化させ、その後加水分解を行う。

R^{10} に不飽和結合が存在する場合は、既に1位アリル基が異性化されているので、加水分解反応のみ行う。

異性化したビニルエーテルの加水分解は、塩酸、硫酸、フッ化水素酸のような無機酸；ギ酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸を作用させるか、あるいは、水中でヨウ素を作用させて行われるが、好適には、ピリジン-水の混合溶媒中でヨウ素を作用させて行われるか、又は無機酸である。

- 5 反応温度は、通常0℃乃至100℃であり、好適には、25℃乃至45℃である。

反応時間は、通常10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(XII)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、ヨウ素を使用した場合は、反応混合物に酢酸エチルのような水と混和

- 10 しない有機溶剤を加え、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。また、無機酸を使用した場合は、重曹水洗し、通常の操作で得られる。

- 15 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィ等により、精製することもできる。

(第Ba-7工程)

- 20 本工程は、中間体であるトリクロロアセトイミデート体(XIII)を製造する工程であり、化合物(XII)の1位水酸基に、不活性溶剤中、塩基存在下、トリクロロアセトニトリルを作用させることにより達成される。

使用される溶剤は、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトニトリルのようなニトリル類が挙げられるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類（メチレンクロリド）である。

- 25 使用される塩基としては、例えば、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(DBU)などの有機塩基；又はナトリウムヒドリド、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基があげられ、好適には、炭酸セシウムである。

反応温度は、通常-25℃乃至50℃であり、好適には、0℃乃至25℃である。

反応時間は、通常10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至2時間で

ある。

反応終了後、本反応の目的化合物 (XIII) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

(2-2) b法

本方法は、 R^5 がアルコキシ基である化合物 (I) の製造に用いる中間体 (XIX) の製法である。

10 (第B b 1工程)

本工程は、所望により前記 (第B a 1乃至B a 3工程) で得られた化合物 (IX) の1位アリル基を異性化させた後、6位水酸基が選択的に保護された化合物 (XIV) を製造する工程である。

R^{10} に不飽和結合が存在する場合は、前記 (第B a 4工程) の①と同様にして化合物 (IX) の1位アリル基を異性化させる必要があり、 R^{10} に不飽和結合が存在しない場合は、直ちに保護化反応を行う。

保護化反応は、不活性溶剤中、塩基存在下、シリル化剤を処理させることによって達成される。

使用される溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類があげられるが、好適には、メチレンクロリドである。

使用される塩基としては、例えば、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのようなピリジン類；トリエチルアミン、トリブチルアミンのようなトリアルキルアミン類；アニリン、N,N-ジメチルアニリンのようなアニリン類；2,6-ルチジンのようなルチジン類があげられるが、好適には、ジメチルアミノピリジンである。

使用されるシリル化剤は、式： $R^{14}R^{15}R^{16}SiY$ (式中、 R^{14} 、 R^{15} 及び R^{16} は前記と同意義を示し、Yはハロゲン原子又はトリフルオロメタンスルホニル基を示す。) で表されるトリアルキルシリルハライド又はトリアルキルシリルトリフルオロメタ

ンスルホナートを用いるが、好適には、tert-ブチルジメチルシリルクロリドである。

反応温度は、通常 0℃乃至 50℃であり、好適には、15℃乃至 25℃である。

反応時間は、通常 1 乃至 24 時間であり、好適には、1 乃至 8 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物 (XIV) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

10

(第 B b 2 工程)

本工程は、化合物 (XIV) の 4 位水酸基がリン酸化された化合物 (XV) を製造する工程であり、前記 (第 B a 5 工程) と同様の条件で処理することによって達成される。

15

(第 B b 3 工程)

本工程は、化合物 (XV) の 6 位保護基を除去して化合物 (XVI) を製造する工程であり、不活性溶剤中、酸性条件下で加水分解することによって達成される。

加水分解に使用される酸としては、塩酸、硫酸のような無機酸、酢酸、しゅう酸のような有機酸があげられるが、好適には、塩酸であり、より好適には、3 mol/L 塩酸水溶液である。

使用される溶剤は、ジオキサン、テトラヒドロフランのような水溶性のものであり、好適には、テトラヒドロフランである。

反応温度は、通常 20℃乃至 80℃であり、好適には、20℃乃至 50℃である。

反応時間は、通常 30 分間乃至 24 時間であり、好適には、1 乃至 8 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物 (XVI) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラ

フィー等により、精製することもできる。

(第B b 4工程)

本工程は、化合物 (XVI) の6位水酸基がアルキル化された化合物 (XVII) を製造
5 する工程であり、以下の①の方法で達成される。特に、 R^{17} がメチル基の場合には、
②の方法を用いることができる。

① R^{17} が、 C_1-C_6 アルキル基である場合

本工程は、不活性溶剤中、塩基又は酸化銀(II) (AgO) の存在下、化合物 (XVI) をアルキル化剤で処理することによって達成される。

10 使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度以上溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロインのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチルのようなエステル類；
15 ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類をあげることができるが、好適には、エーテル類である。

使用される塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭
20 酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、N,N-
25 ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン (DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU) のような有機塩基類をあげることができる。好適には、有機塩基類であり、更に好適には、DBN又はDBUである。

使用されるアルキル化剤としては、式： $R^{17}Z$ (式中、 R^{17} は前記と同意義を示し、

Zはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、パラトルエンスルホニルオキシ基又はメタンスルホニルオキシ基である。)をあげることができる。

反応温度は、通常0℃乃至100℃で行われるが、好適には、0℃乃至30℃である。

- 5 反応時間は、通常10分間乃至24時間であり、好適には、1乃至18時間である。

②R¹⁷が、メチル基である場合

本工程は、不活性溶剤中、塩基存在下、化合物(XVI)をトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレートで処理することによって達成される。

- 10 使用される溶剤としては、例えば、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；メチレンクロリド、クルルホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類をあげることができるが、好適には、メチレンクロリドである。

使用される塩基としては、好適には、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンをあげることができる。

- 15 反応温度は、通常-50℃乃至100℃で行われるが、好適には、0℃乃至30℃である。

反応時間は、通常1乃至24時間であり、好適には、2乃至5時間である。

- 20 反応終了後、本反応の目的化合物(XVII)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

- 25 (第B b 5工程)

本工程は、化合物(XVII)の1位保護基が脱保護された化合物(XVIII)を製造する工程であり、前記(第B a 6工程)と同様の条件で処理することによって達成される。

(第B b 6工程)

本工程は中間体であるトリクロロアセトイミデート体 (XIX) を製造する工程であり、前記 (第B a 7工程) と同様の条件で処理することによって達成される。

5 (2-3) c 法

本方法は、 R^5 が水素原子又はハロゲン原子である化合物 (I) の製造に用いる中間体 (XXII) の製法である。

(第B c 1工程)

本工程は、前記 (第B b 1乃至B b 3工程) で得られた化合物 (XVI) の6位水酸
10 基がハロゲン原子又は水素原子に変換された化合物 (XX) を製造する工程である。

(第B c 1-1工程)

本工程は、化合物 (XX) の R^{18} が、ハロゲン原子である場合の製造方法であり、以下の①、②又は③の方法で行われる。

15 ① R^{18} が、フッ素原子である場合

本工程は、不活性溶剤中、化合物 (XVI) をフッ素化剤で処理することによって達成される。

使用される溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、フルオロトリクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、1,2-ジメトキシエタンのようなエーテル類をあげることができるが、好適には、メチレンクロリドである。
20

使用されるフッ素化剤としては、例えば、(2-クロロエチル) ジエチルアミン、ジエチルアミノサルファートリフルオリド (DAST) をあげることができるが、好適には、DASTである。

反応温度は、通常-78℃乃至25℃で行われるが、好適には、0℃乃至25℃で
25 ある。

反応時間は、通常1乃至18時間であるが、好適には、1乃至5時間である。

② R^{18} が、塩素原子又は臭素原子である場合

本工程は、不活性溶剤中、化合物 (XVI) に三塩化リン、三臭化リン、三塩化ホスホリル、三臭化ホスホリル、塩化チオニル又は臭化チオニルを反応させることによ

て達成される。

使用される溶剤としては、好適には、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類である。

5 反応温度は、通常 -50°C 乃至 50°C で行われるが、好適には、 -10°C 乃至 30°C である。

反応時間は、通常1乃至18時間であるが、好適には、1乃至5時間である。

③ R^{18} が、ヨウ素原子である場合

本工程は、不活性溶剤中、化合物 (XVI) にヨウ素及びトリフェニルホスフィンを反応させることによって達成される。

10 使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度以上溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロインのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチルのようなエステル類；
15 ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類をあげることができるが、好適には、エーテル類である。

20 反応温度は、通常 -50 乃至 100°C で行われるが、好適には、 0°C 乃至 30°C である。

反応時間は、通常1乃至18時間であるが、好適には、1乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物 (XX) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム
25 等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

(第B c 1-2工程)

本工程は、化合物 (XX) の R^{18} が、水素原子である場合に行われる工程であり、前記 (第 B c 1 - 1 工程) の②で得られた R^{18} が臭素原子である化合物に、不活性溶剤中、テトラブチル錫ハイドライド又はリチウムアルミニウムハイドライドを反応させて行われる。

- 5 使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロインのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類をあげることができるが、好適には、エーテル類である。

10 反応温度は、通常 -50°C 乃至 50°C で行われるが、好適には、 -10°C 乃至 30°C である。

反応時間は、通常 10 分間乃至 16 時間であるが、好適には、1 乃至 8 時間である。

- 15 反応終了後、本反応の目的化合物 (XX) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィ等により、精製することもできる。

(第 B c 2 工程)

- 20 本工程は、化合物 (XX) の 1 位保護基が脱保護された化合物 (XXI) を製造する工程であり、前記 (第 B a 6 工程) と同様の条件で処理することによって達成される。

(第 B c 3 工程)

- 25 本工程は中間体であるトリクロロアセトイミデート体 (XXII) を製造する工程であり、前記 (第 B a 7 工程) と同様の条件で処理することによって達成される。

(2 - 4) d 法

本方法は、 R^{10} が二重結合、三重結合を含む中間体 (XIII)、(XIX) 又は (XXII) を、別途、製造する工程である。

(第B d 1工程)

本工程は、化合物 (XXIII) の1位のアリル基を異性化させる工程であり、前記 (第B a 4 ①工程) と同様の条件で処理することによって達成される。

5

(第B d 2工程)

本工程は、化合物 (XXIV) の3位の水酸基をアルキル化する工程であり、前記 (第A a 1 ①工程) と同様の条件で処理することによって達成される。

10

(第B d 3工程)

本工程は、化合物 (XXV) の2位のアジドを還元してアミンに変換した後、保護する工程である。

①アミン合成反応

本工程は、不活性溶剤中、還元剤を作用させることによって達成される。

15

使用される溶剤としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類であり、好適には、テトラヒドロフランである。

使用される還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素化物類等であり、好適には、水素化リチウムアルミニウムである。

20

反応温度は、通常 - 5 0℃乃至 1 0 0℃で行われるが、好適には、0℃乃至 5 0℃である。

反応時間は、通常 0. 5 乃至 2 4時間であり、好適には、1 乃至 5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

25

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

②保護化反応

本工程は、前記（第B a 2 ②工程）と同様の条件で処理することによって達成される。

（第B d 4工程）

- 5 本工程は、化合物（XXVI）の4位及び6位の水酸基の保護基を酸処理により脱保護する工程であり、前記（第A a 6工程）と同様の条件によって達成されるが、好適には、酸としてp-トルエンスルホン酸を用いて行われる。

（第B d 5工程）

- 10 本工程は、化合物（XXVII）の6位の水酸基を保護する工程であり、前記（第B a 4 ②工程）と同様の条件で処理することによって達成される。

本工程により得られた化合物（X）を用いて、第B a 5工程以降を行うことにより、中間体（XIII）を得ることができる。

15 （第B d 6工程）

本工程は、化合物（XXVII）の6位の水酸基を保護する工程であり、前記（第B b 1工程）と同様の条件で処理することによって達成される。

本工程により得られた化合物（XIV）を用いて、第B b 2工程以降を行うことにより、中間体（XIX）又は（XXII）を得ることができる。

20

（3）C工程

（第C 1工程）

- 25 本工程は、中間体イミデート（XIII）、（XIX）、又は（XXII）と中間体ジオール（VI-2）又は（VI-4）との反応により、リピッドA構造を有する化合物（XXVIII）を製造する工程であり、化合物（XIII）、（XIX）又は（XXII）と化合物（VI-2）又は（VI-4）を不活性溶剤中、酸触媒存在下でグリコシル化させることによって達成される。

使用される溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリ

ル類；トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類があげられるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、特に好適には、メチレンクロリドである。

- 5 使用される触媒としては、四塩化スズ、トリフルオロボロン／エーテラート、塩化アルミニウム、塩化第二鉄、トリメチルシリルトリフレート等のルイス酸があげられるが、好適には、トリメチルシリルトリフレートである。

反応温度は、通常 -78°C 乃至 30°C で行われるが、好適には、 -40°C 乃至 0°C である。

- 10 反応時間は、通常10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至4時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

- 15 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィ等により、精製することもできる。

(第C2工程)

- 20 本工程は、化合物 (XXVIII) のトリクロロエトキシカルボニル基を除去し、アシル基 R^3 で変換した化合物 (XXIX) を製造する工程であり、不活性溶剤中、化合物 (XXVIII) に脱保護剤を作用させた後、アシル化剤を処理することによって達成される。

脱保護工程に使用される溶剤は、酢酸であり、トリクロロエトキシカルボニル基の脱保護剤は亜鉛である。

- 25 反応温度は、通常 0°C 乃至 80°C で行われるが、好適には、 10°C 乃至 30°C である。

反応時間は、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至8時間である。

アシル化剤としては、式： R^3OH で表されるカルボン酸、又は、式： $(\text{R}^3)_2\text{O}$ で表される酸無水物が使用され、前記第A a 1工程②と同様の条件でアシル化を行うことができる。式中、 R^3 は前記と同意義である。

(第C3工程)

本工程は、目的化合物(I)を製造する工程であり、化合物(XXIX)の1位保護基、及び、R¹⁰及びR¹⁹中の水酸基の保護基並びにリン酸基中の保護基R¹³を脱保護する工程であり、文献(例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis)に記載の方法に従って、又は、以下の方法を用いて達成される。また、化合物(XXIX)に数種類の保護基が存在する場合は、保護基に応じた方法を組み合わせて順次行うことができる。

①保護基がアラルキル基である場合

保護基がアラルキル基である場合は、不活性溶剤中、触媒存在下、水素雰囲気下の接触還元によって脱保護することができる。

使用される溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテルなどのエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；ぎ酸、酢酸のような有機酸類があげられるが、好適には、エタノールである。

使用される触媒としては、例えば、パラジウム／カーボン、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム／カーボン、パラジウムブラックがあげられるが、好適には、水酸化パラジウム／カーボンである。

反応温度は、通常0℃乃至50℃であり、好適には、15℃乃至25℃である。

反応時間は、通常1乃至48時間であり、好適には、3乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(I)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物より触媒類を濾別し、得られた濾液を濃縮することによって得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィ等により、精製することもできる。

②保護基がジフェニルメチル基である場合

保護基がジフェニルメチル基である場合は、上記①と同様に水素雰囲気下の接触還元を行うか、または、不活性溶剤中、酸で処理することにより達成される。

酸で処理する場合の使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程

度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロインのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル、
5 酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、イソアミルアルコールのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノンのようなケトン類；水、又は、これらの混合溶剤が好適であり、更に好適には、ハロゲン化炭化水素類、エステル類又
10 はエーテル類である。

使用される酸としては、通常、ブレンステッド酸又はルイス酸として使用されるものであれば特に限定はなく、好適には、塩酸、硫酸、硝酸のような無機酸；又は酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸である。

15 反応温度及び反応時間は、出発物質、溶剤及び使用される酸の種類、濃度等により異なるが、通常は、 -10°C 乃至 100°C （好適には、 -5°C 乃至 50°C ）で、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至10時間）である。

反応終了後、本反応の目的化合物（I）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない
20 有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、セルロースクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

③保護基がフェニル基である場合

25 保護基がフェニル基である場合は、不活性溶剤中、触媒存在下、接触還元することにより、脱保護することができる。

使用される溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテルなどのエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；ギ酸、酢酸のような有機酸類があげられるが、好適には、テトラヒド

ロフランである。

使用される触媒は、好適には、酸化白金である。

反応温度は、通常 0℃乃至 50℃であり、好適には、15℃乃至 25℃である。

反応時間は、通常 1 乃至 48 時間であり、好適には、1 乃至 24 時間である。

- 5 反応終了後、本反応の目的化合物（I）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物より触媒類を濾別し、得られた濾液を濃縮することによって得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、セルロースクロマトグラフィ等により、精製することもできる。

10 ④保護基がアリル基である場合

保護基がアリル基である場合は、不活性溶剤中、パラジウム触媒下、ギ酸ートリエチルアミン混合物で加水素分解することにより、化合物（XXIX）のアリル基を脱保護することができる。

- 15 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、セルロースクロマトグラフィ等により、精製することもできる。

本発明である、化合物（I）のエステルは、エステルを形成する基により、通常の方法により製造することができる。必要に応じて、水酸基の保護、脱保護をエステル化の前後でおこなう。

- 20 例えば、（1）所望のエステルを形成する基に対応するアルキルハライドを使用する方法、（2）所望のエステルを形成する基に対応するアルコールを使用する方法等があげられる。

- （1）の方法において、使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；
25 メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチ

ルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができる。

(1)の方法では、通常、塩基触媒を用い、その塩基触媒としては、通常の反応において、塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジン、2，6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類を挙げることができる。

(1)の方法においては、反応温度は、通常-20℃乃至120℃であり、好適には、0℃乃至80℃であり、反応時間は、通常0.5乃至10時間である。

(2)の方法では、通常、縮合剤を用い、その「縮合剤」としては、

- (a) ジエチルホスホリルシアニド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノ燐酸ジエチルのような燐酸エステル類と下記塩基の組合せ；
- (b) 1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等のカルボジイミド類；前記カルボジイミド類と下記塩基の組合せ；前記カルボジイミド類と
- 5 N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシ類の組合せ；
- (c) 2, 2'-ジピリジル ジサルファイド、2, 2'-ジベンゾチアゾリル ジサルファイドのようなジサルファイド類とトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンのようなホスフィン類の組合せ；
- 10 (d) N, N'-ジスクシンイミジルカーボネート、ジ-2-ピリジル カーボネート、S, S'-ビス(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル) ジチオカーボネートのようなカーボネート類；
- 15 (e) N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニッククロライドのようなホスフィニッククロライド類；
- (f) N, N'-ジスクシンイミジルオキサレート、N, N'-ジフタルイミドオキサレート、N, N'-ビス(5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミジル) オキサレート、1, 1'-ビス(ベンゾトリアゾリル) オキサレート、1, 1'-ビス(6-クロロベンゾトリアゾリル) オキサレート、1, 1'-ビス(6-トリフルオロメチルベンゾトリアゾリル) オキサレートのようなオキサレート類；
- 20 (g) 前記ホスフィン類とアゾジカルボン酸ジエチル、1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジンのようなアゾジカルボン酸エステル又はアゾジカルボキシアミド類の組合せ；前記ホスフィン類と下記塩基の組合せ；
- 25 (h) N-エチル-5-フェニルイソオキサゾリウム-3'-スルホナートのようなN-低級アルキル-5-アリールイソオキサゾリウム-3'-スルホナート類；
- (i) ジ-2-ピリジルジセレニドのようなジヘテロアリールジセレニド類；
- (j) p-ニトロベンゼンスルホニルトリアゾリドのようなアリールスルホニルトリアゾリド類；

(k) 2-クロル-1-メチルピリジニウム ヨーダイドのような2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウム ハライド類；

(l) 1, 1'-オキザリルジイミダゾール、N, N'-カルボニルジイミダゾールの
ようなイミダゾール類；

5 (m) 3-エチル-2-クロロ-ベンゾチアゾリウム フルオロボレートのような3-低級アルキル-2-ハロゲン-ベンゾチアゾリウム フルオロボレート類；

(n) 3-メチル-ベンゾチアゾール-2-セロンのような3-低級アルキル-ベンゾチアゾール-2-セロン類；

10 (o) フェニルジクロロホスフェート、ポリホスフェートエステルのようなホスフェート類；

(p) クロロスルホニルイソシアネートのようなハロゲノスルホニルイソシアネート類；

(q) トリメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリドのようなハロゲノシラン類；

15 (r) メタンスルホニルクロリドのような低級アルカンスルホニルハライドと下記塩基の組合せ；

(s) N, N, N', N'-テトラメチルクロロホルマミジウムクロリドのようなN, N, N', N'-テトラ低級アルキルハロゲノホルマミジウムクロリド類を挙げることができるが、好適には、カルボジイミド類、及び、ホスフィン類とアゾジカルボン酸
20 エステル又はアゾジカルボキシアミド類の組合せである。

(2) の方法において、使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、
25 ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N

ージメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類を挙げることができる。

(2)の方法では、塩基触媒を使用することもでき、その塩基触媒としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、

- 5 N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンのような有機塩基類を挙げることができる。
- 10 尚、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、4-ピロリジノピリジンは、他の塩基と組み合わせて、触媒量を用いることもでき、又、反応を効果的に行わせるために、モレキュラー・シーブのような脱水剤、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリドのような第4級アンモニウム塩類、ジベンゾ-18-クラウン-6のようなクラウンエーテル類、3,4-ジヒドロ-2H-ピリ
- 15 ド[1,2-a]ピリミジン-2-オンのような酸補足剤等を添加することもできる。

反応温度は、通常-20℃乃至80℃であり、好適には、0℃乃至室温である。

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常10分間乃至3日間であり、好適には、30分間乃至1日間である。

- 20 特に、エステルを形成する基が、低級アルキル基の場合には、溶媒中(反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、試薬と同一のアルコール；ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化
- 25 炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセト

アミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができ、好適には、試薬と同一のアルコールである。)、酸触媒の存在下(通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、塩化水素、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、
5 燐酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸或いはボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸又は、酸性イオン交換樹脂を挙げることができる。)、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような対応するアルコールと、0℃乃至1
10 00℃(好適には、20℃乃至60℃)で、1乃至24時間反応させる方法である。

反応終了後、本反応の化合物(I)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって
15 得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法;セファデックスLH-20(ファルマシア社製)、アンバーライトXAD-11(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP-20(三菱化成社製)
20 のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には、高速液体クロマトグラフィーである。)を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

25

本発明の前記一般式(I)を有するリピッドA類縁体、その薬理上許容される塩又はそのエステルを投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物及びその他の組成物並びに非経口投与のための注射剤、外用剤又は坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤又は散剤等が

含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセル及びソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。

- 10 錠剤又は丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 15 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤又は防腐剤を含有していてもよい。

- 20 経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。

- 25 本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性及び／又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等がある。また、無菌の水性と非水性の溶液剤、懸濁剤及び乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成

物は、さらに、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥の使用前に、無菌化又は無菌の注射用蒸留水又は他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤及び膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

10

その使用量は、症状、年齢等により異なるが、注射剤として用いられる場合、1日0.01乃至10mg/kg体重を、通常成人に対して、1日1回又は数回に分けて投与することができる。

15 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例、参考例及び試験例をあげて、本発明を、さらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例1

20 カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ホスホノ-3-O-(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ}テトラデシル]-2-フォルミルアミノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-(ヒドロキシ)テトラデシル]-α-D-グルコピラノシド（例示化合物番号102）

25 参考例12で得られた（アリルオキシカルボニル）メチル 6-O-[6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ}テトラデシル]-2-フォルミルアミノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-(ヒドロキシ)テトラデシル]-α-D-グルコピラノシド(88 mg, 0.059 mmol) の THF(5 ml) 溶液にPPh₃(8 mg, 0.030 mmol), Et₃N(30 mg, 0.297 mmol), HCOOH(28 mg, 0.609

mmol)及び $(PPh_3)_4Pd$ (4 mg, 0.026 mmol)を順次加え、4.5時間、50℃で窒素気流中攪拌した。反応物は減圧濃縮し、残さをDEAE-セルロース(イオン交換セルロース、湿重量9 g)でカラムクロマトグラムをおこなった。2:1 $CHCl_3$ -MeOH、その後0.05 mol/L $AcONH_4$ (2:3:1 $CHCl_3$ -MeOH- H_2O 溶液)それぞれ 5 ml ずつ溶出した。目的物を含む部
 5 分を集めここに $CHCl_3$ (10 ml)及び0.1 mol/L HCl (15 ml)を加え分液フラスコ中激しく攪拌した。下層のクロロホルム層を再度 0.1M濃度希塩酸と水で洗浄し減圧濃縮すると蠟状の目的化合物(65 mg, 86%)が得られた。

IR ν_{max} (KBr) 3500-3000, 2924, 2853, 1750 (shoulder), 1673 cm^{-1} .

400 MHz 1H NMR ($CDCl_3+D_2O$) δ 0.88 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (70H, broad s),
 10 1.39-1.75 (10H, m), 1.97-2.02 (4H, m), 3.32-4.70 (25H, m), 5.11 (1H, bs),
 5.29-5.38 (2H, m), 7.95 (0.12H, s, $NHCHO$ geometrical isomer), 8.15 (0.88H, s, $NHCHO$ geometrical isomer).

FABMS (positive-ion) m/z , 1316 $[M+Na]^+$.

HRFABMS (positive-ion), Calcd. for $C_{69}H_{132}NO_{18}PNa$: 1316.9080. Found: 1316.9108.

15 Anal. Calcd for $C_{69}H_{132}NO_{18}P$: C, 64.01; H, 10.28; N, 1.08; P, 2.39. Found: C, 63.98; H, 10.35; N, 1.20; P, 2.27.

実施例 2

カルボキシメチル 6-O-[2-アセチルアミノ-2-デオキシ-4-O-ホス
 20 ホノ-3-O-[(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ} テトラデシル]- β -D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-(ヒドロキシ) テトラデシル]- α -D-グルコピラノシド (例示化合物番号108)

参考例 13 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-アセチルアミノ-6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホ
 25 スホノ-3-O-[(R)-3-(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ) テトラデシル]- β -D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-(ヒドロキシ) テトラデシル]- α -D-グルコピラノシド (80 mg, 0.053 mmol) を実施例 1 と同様に処理し標記目的化合物 (47 mg, 68%) を蠟状物質として得た。

IR ν_{max} (KBr) 3336 (broad), 2924, 2853, 1729, 1659, 1640 (shoulder) cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 4:1) δ 0.86–0.90 (12H, m), 1.20–1.75 (70H, bs), 1.40–1.80 (10H, m), 1.97–2.02 (7H, m, containing 3H, s, at 2.00 ppm), 3.27–4.27 (24H, m), 4.62 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 5.08 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 5.31–5.39 (2H, m). FABMS (negative-ion) m/z , 1306 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

- 5 HRFABMS (positive-ion), Calcd. for $\text{C}_{70}\text{H}_{133}\text{NO}_{18}\text{PNa}$: 1306.9260. Found: 1306.9315. Anal. Calcd for $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{NO}_{18}\text{P}$: C, 64.24; H, 10.32; N, 1.07; P, 2.37. Found: C, 63.72; H, 10.04; N, 1.42; P, 2.12.

実施例 3

- 10 カルボキシメチル 6- O -[2-デオキシ-4- O -ホスホノ-3- O -[(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ} テトラデシル]-2-フォルミルアミノ- β -D-グルコピラノシル]-3- O -ドデシル-2- O -テトラデシル- α -D-グルコピラノシド (例示化合物番号66)

- 15 参考例 1.4 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6- O -[6- O -アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4- O -ジアリルホスホノ-3- O -[(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ} テトラデシル]-2-フォルミルアミノ- β -D-グルコピラノシル]-3- O -ドデシル-2- O -テトラデシル- α -D-グルコピラノシド (90 mg, 0.061 mmol) を、実施例 1 と同様に処理し標記目的化合物 (67 mg, 86%) を蠟状物質として得た。

- 20 IR ν_{max} (KBr) 3420–3290, 2923, 2853, 1735, 1666 cm^{-1} .
400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ 0.88 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (74H, broad s), 1.40–1.64 (6H, m), 1.70–1.80 (2H, m), 1.96–2.06 (4H, m), 3.26–4.71 (24H, m), 4.94 (1H, m), 5.30–5.38 (2H, m), 7.95 (0.3H, s), 8.17 (0.7H, s).
FABMS (positive-ion) m/z , 1300 $(\text{M}+\text{H})^+$.

- 25 HRFABMS (positive-ion), Calcd. for $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{NO}_{17}\text{PNa}$: 1300.90231. Found: 1300.9092. Anal. Calcd for $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{NO}_{17}\text{P}$: C, 64.81; H, 10.40; N, 1.10; P, 2.42. Found: C, 64.94; H, 10.00; N, 1.03; P, 2.16.

実施例 4

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ホスホノ-3-O-[(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ}テトラデシル]-2-アセチルアミノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド (例示化合物番号72)

- 5 参考例 15 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ}テトラデシル]-2-アセチルアミノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド (120 mg, 0.080 mmol) を、実施例 1 と同様に処理して標記目的
10 化合物 (96 mg, 93%) を蠟状物質として得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3500-3100, 2924, 2853, 1736, 1635, 1553, 1466, 1377 cm^{-1} .

- 400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 3:2) δ 0.90 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.28-1.45 (74H, m), 1.45-1.64 (6H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 2.01-2.04 (7H, m, containing 3H, s, at 2.02 ppm), 3.24-4.28 (23H, m), 4.53 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=2.9$
15 Hz), 5.33-5.38 (2H, m).

FABMS (positive-ion) m/z , 1314 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRFABMS (positive-ion), Calcd. for $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{NO}_{17}\text{PNa}$: 1314.9284. Found: 1314.9274.

Anal. Calcd for $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{NO}_{17}\text{P}$: C, 64.81; H, 10.40; N, 1.10; P, 2.42. Found: C, 64.77; H, 10.02; N, 1.31; P, 2.03.

20

実施例 5

- カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-
25 -ヒドロキシテトラデシル]-α-D-グルコピラノシド (例示化合物番号85)

参考例 18 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシテトラデシル-6-O-メチル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-ヒドロキシテトラデシル]

— α —D—グルコピラノシド (110 mg, 0.077 mmol) を実施例 1 と同様に処理して、蟻状の標記目的化合物 (55 mg, 55%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3292 (broad), 2925, 2854, 1737, 1654, 1631, 1552, 1466 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ 0.89 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.27 (70H, broad s),
 5 1.40–1.80 (8H, m), 2.00–2.03 (4H, m), 2.15–2.23 (2H, m), 3.26–4.26 (28H, m, containing 3H, s, at 3.31 ppm and 3H, s, at 3.41 ppm), 4.65 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 5.08 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 5.35 (2H, m).

FABMS (negative-ion) m/z , 1306 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 1328 $(\text{M}-2\text{H}+\text{Na})^-$.

HRFABMS (negative-ion) Calcd. for $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{NO}_{17}\text{P}$: 1306.9260. Found: 1306.9288.

10 Anal. Calcd for $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{NO}_{18}\text{P}$: C, 64.24 ; H, 10.32 ; N, 1.07 ; P, 2.37 . Found: C, 63.46 ; H, 10.46 ; N, 1.27 ; P, 2.29.

実施例 6

カルボキシメチル 6—O—[2—デオキシ—3—O—{(R)—3—メトキシデ
 15 シル}—6—O—メチル—2—{(Z)—11—(オクタデセノイルアミノ)}—4—O—ホスホノ— β —D—グルコピラノシル]—3—O—ドデシル—2—O—テトラデシル— α —D—グルコピラノシド (例示化合物番号49)

参考例 19 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6—O—[2—デオキシ—4—O—ジアリルホスホノ—3—O—[(R)—3—メトキシデシル—6—O—
 20 メチル]—2—[(Z)—11—オクタデセノイルアミノ]— β —D—グルコピラノシル]—3—O—ドデシル—2—O—テトラデシル— α —D—グルコピラノシド (104 mg, 0.074 mmol) を実施例 1 と同様に処理して、蟻状の標記目的化合物 (83 mg, 95%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3000–3500, 2924, 2853, 1735, 1655, 1630, 1549, 1466 cm^{-1} .

25 400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ 0.88 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (72H, broad s), 1.40–1.80 (8H, m), 1.99–2.02 (4H, m), 2.20–2.40 (2H, m), 3.10–5.10 (29H, m, containing 3H, s, at 3.25 ppm and 3H, s, at 3.38 ppm), 5.31–5.38 (2H, m).

FABMS (negative-ion) m/z , 1291 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

HRFABMS (negative-ion), Calcd. for $\text{C}_{70}\text{H}_{133}\text{NO}_{17}\text{P}$: 1290.9317. Found: 1290.9336.

Anal. Calcd for $C_{70}H_{134}NO_{17}P$: C, 65.03; H, 10.45; N, 1.08; P, 2.40. Found: C, 64.84; H, 10.49; N, 1.70; P, 2.16.

実施例 7

- 5 カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド (例示化合物番号50)

- 参考例 27 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド (52 mg, 0.035 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (5 mg, 0.018 mmol)、トリエチルアミン (25 μL, 0.179 mmol)、ギ酸 (14 μL, 0.371 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (2 mg, 0.002 mmol) を加え、窒素雰囲気下 50℃ で 3 時間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、得られた反応混合物を DEAE-セルロールを用いたイオン交換カラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (2:1)、0.05 mol/L 酢酸アンモニウム (クロロホルム-メタノール-水 (2:3:1) 溶液) で順次溶出した。目的物を含むフラクションを分液ロートに集め、ここに 0.5 mol/L 塩酸水溶液を pH 3 程度になるまで加えた。この溶液にクロロホルム (10 mL) を加えて分液操作を行い、クロロホルム層を集めて減圧下溶媒を留去して、標記目的化合物 (36 mg、収率 81%) を得た。

- 25 IR ν_{\max} (KBr) 3289, 3074, 3005, 2955, 2924, 2853, 1734, 1655, 1632 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ : 0.89 (12H, t, $J=6.9$ Hz), 1.29-1.74 (80H, m), 2.00-2.03 (4H, m), 2.20-2.27 (2H, m), 3.22 (1H, dd, $J=3.9, 9.8$ Hz), 3.30 (3H, s), 3.35 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.49-3.57 (3H, m), 3.60-3.88 (11H, m), 4.05-4.26 (4H, m, containing 2H, AB-q, $J=16.6$ Hz, at 4.16, 4.23 ppm), 4.52 (1H, d, $J=8.8$

Hz), 5.04 (1H, d, J=3.9 Hz), 5.31-5.37 (2H, m).

MS (ESI, negative) m/z, 1276 (M-H)⁻.

HRMS (ESI, negative), calcd. for C₆₉H₁₃₁NO₁₇P: 1276.9159; found: 1276.9178.

5 実施例 8

カルボキシメチル 6-O-[6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-3-O-[(R)-3-ヒドロキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド (例示化合物番号52)

- 10 参考例 39 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-ヒドロキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド (113 mg、0.077 mmol) について、実施例 7 に記載した方法
- 15 と同様の操作を行い、標記目的化合物 (86 mg、収率 89%) を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3188, 3007, 2923, 2853, 1728, 1656, 1635 cm⁻¹.

- ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD+CDCl₃) δ : 0.90 (12H, t, J=6.9 Hz), 1.29-1.75 (80H, m), 2.00-2.03 (4H, m), 2.22-2.27 (2H, m), 3.23 (1H, dd, J=3.9, 9.8 Hz), 3.33-3.38 (2H, m), 3.49-3.53 (3H, m), 3.64-3.82 (9H, m), 3.94 (1H, dd, J=2.9, 12.7 Hz),
- 20 3.99 (1H, m), 4.04 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.15 (1H, m), 4.17, 4.24 (2H, AB-q, J=16.6 Hz), 4.49 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.04 (1H, d, J=3.9 Hz), 5.31-5.37 (2H, m).

MS (ESI, negative) m/z, 1262 (M-H)⁻.

HRMS (ESI, negative), calcd. for C₆₈H₁₂₉NO₁₇P: 1262.9005; found: 1262.9030.

25 実施例 9

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-ヒドロキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド (例示化合物番号51)

参考例 48 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-ヒドロキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド (9.9 mg、0.070 mmol) について、実施例 7 に記載した方法と同様の操作を行い、
 5 標記目的化合物 (8.3 mg、収率 9.2%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3285, 3069, 3005, 2955, 2924, 2853, 1737, 1631 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ : 0.90 (12H, t, $J=6.9$ Hz), 1.28-1.75 (80H, m),
 2.01-2.05 (4H, m), 2.22-2.27 (2H, m), 3.24 (1H, dd, $J=3.9, 9.8$ Hz), 3.35-3.39
 10 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.50-3.82 (13H, m), 3.88 (1H, m), 4.05 (1H, d, $J=9.8$ Hz),
 4.14 (1H, m), 4.16, 4.23 (2H, d, $J=16.6$ Hz), 4.54 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.04 (1H,
 d, $J=2.9$ Hz), 5.31-5.37 (2H, m).

MS (ESI, negative) m/z , 1276 (M-H^-).

HRMS (ESI, negative), calcd. for $\text{C}_{69}\text{H}_{131}\text{NO}_{17}\text{P}$: 1276.9153; found: 1276.9150.

実施例 10

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホ
 スホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピ
 20 ラノシド (例示化合物番号13)

参考例 53 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド (160 mg、0.115 mmol) について、実施例 7 に記載した方法と同様の操作を行い、標記目的化合物 (8
 25 4.1 mg、収率 5.8%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3291, 1743, 1630, 1552, 1466, 1377, 1079, 1061 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ : 0.90 (12H, t, $J=6.8$ Hz), 1.29-1.47 (68H, m),
 1.59-1.66 (6H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 2.01-2.05 (4H, m), 2.21-2.28 (2H, m), 3.23

(1H, dd, J=2.9, 9.8 Hz), 3.30 (3H, s), 3.30-3.36 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.48-3.61 (4H, m), 3.62-3.84 (8H, m), 4.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 4.09 (1H, q, J=9.8 Hz), 4.16, 4.23 (2H, d, J=17.1 Hz), 4.51 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.04 (1H, d, J=3.9 Hz), 5.34 (2H, t, J=4.9 Hz).

5 MS (ESI, negative) m/z, 1262 (M-H)⁻.

HRMS (ESI, negative), calcd. for C₆₈H₁₂₉NO₁₇P: 1262.8998; found: 1262.8984.

実施例 1 1

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシ
10 ル]-6-O-メチル-2-[(E)-11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホ
スホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピ
ラノシド (例示化合物番号19)

参考例 5 4 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキ
シ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-
15 メチル-2-[(E)-11-オクタデセノイルアミノ]-β-D-グルコピラノシル]
-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド (39 mg, 0.028 mmol)
について、実施例 7 に記載した方法と同様の操作を行い、標記目的化合物 (2
2.2 mg, 収率 6.2%) を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3293, 1739, 1631, 1466, 1062 cm⁻¹.

20 ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD+CDCl₃) δ : 0.90 (12H, t, J=6.8 Hz), 1.29-1.48 (68H, m),
1.57-1.66 (6H, m), 1.74 (2H, q, J=6.8 Hz), 1.96-1.98 (4H, m), 2.20-2.30 (2H,
m), 3.22 (1H, dd, J=3.4, 9.3 Hz), 3.30 (3H, s), 3.31-3.36 (4H, m), 3.39 (3H,
s), 3.47-3.60 (4H, m), 3.64-3.84 (8H, m), 4.03 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.08 (1H,
q, J=8.8 Hz), 4.16, 4.23 (2H, AB-q, J=16.6 Hz), 4.51 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.03
25 (1H, d, J=2.9 Hz), 5.38 (2H, t, J=3.4 Hz).

MS (ESI, negative) m/z, 1262 (M-H)⁻.

HRMS (ESI, negative), calcd. for C₆₈H₁₂₉NO₁₇P: 1262.8998; found: 1262.9045.

実施例 1 2

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-9-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド (例示化合物番号7)

- 5 参考例55で得られた(アリルオキシカルボニル)メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-9-オクタデセノイルアミノ]-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド (79.7mg、0.0575mmol) について、実施例7に記載した方法と同様の操作を行い、標記目的化合物 (48.4mg、収率67%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3290, 1742, 1631, 1551, 1466, 1377, 1063 cm^{-1} .

- ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD+CDCl₃) δ : 0.90 (12H, t, J=6.8 Hz), 1.28-1.49 (68H, m), 1.58-1.65 (6H, m), 1.73-1.76 (2H, m), 2.00-2.05 (4H, m), 2.22-2.27 (2H, m), 3.23 (1H, dd, J=3.5, 9.8 Hz), 3.30 (3H, s), 3.31-3.37 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.48-3.61 (4H, m), 3.64-3.83 (8H, m), 4.04 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.08 (1H, q, J=9.8 Hz), 4.16, 4.23 (2H, AB-q, J=16.6 Hz), 4.51 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.04 (1H, d, J=2.9 Hz), 5.34 (2H, t, J=4.9 Hz).

MS (ESI, negative) m/z, 1262 (M-H)⁻.

HRMS (ESI, negative), calcd. for C₆₈H₁₂₉NO₁₇P: 1262.8998; found: 1262.9019.

20

実施例13

- カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[9-オクタデシノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド (例示化合物番号1)

参考例56で得られた(アリルオキシカルボニル)メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[9-オクタデシノイルアミノ]-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド (99.9mg、0.0722mmol)

1) の 5% 含水エタノール (5 mL) 溶液に、Wilkinson 錯体 ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$)、13.4 mg、0.015 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (15 μL 、0.088 mmol) を加え、窒素雰囲気下 90 °C 加熱還流下 2 時間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、得られた反応混合物を DEAE-セルロースを用いたイオン交換カラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (2 : 1)、0.03 mol/l 酢酸アンモニウム (クロロホルム-メタノール-水 (2 : 3 : 1) 溶液) で順次溶出した。目的物を含むフラクションを分液ロートに集め、ここに 0.5 mol/l 塩酸水溶液を pH 3 程度になるまで加えた。この溶液にクロロホルム (10 mL) を加えて分液操作を行い、クロロホルム層を集めて減圧下溶媒を留去して、標記目的化合物 (38 mg、収率 42%) を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3291, 1631, 1466, 1062 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ : 0.90 (12H, t, $J=6.3$ Hz), 1.28-1.49 (68H, m), 1.57-1.66 (6H, m), 1.73-1.77 (2H, m), 2.11-2.13 (4H, m), 2.20-2.29 (2H, m), 3.24 (1H, dd, $J=3.4, 9.3$ Hz), 3.31 (3H, s), 3.32-3.35 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.48-3.84 (8H, m), 4.05 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 4.09 (1H, q, $J=8.8$ Hz), 4.16, 4.23 (2H, d, $J=16.6$ Hz), 4.53 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.04 (1H, d, $J=2.9$ Hz).

MS (ESI, negative) m/z , 1260 (M-H^-).

HRMS (ESI, negative), calcd. for $\text{C}_{68}\text{H}_{127}\text{NO}_{17}\text{P}$: 1260.8842; found: 1260.8834.

20 参考例 1

1, 2 : 5, 6-ジ- α -イソプロピリデン-3- α -D-グルコフラノース

1, 2 : 5, 6-ジ- α -イソプロピリデン- α -D-グルコフラノース (13.0 g, 50 mmol) とドデシルメタンスルホナート (13.2 g, 50 mmol) の DMF (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (55% 分散油, 2.28 mg, 60 mmol) を氷冷下加えた。0 °C で 15 分間攪拌した後、室温で一夜攪拌した。氷冷下メタノールを加え水素化ナトリウムを分解した後、酢酸エチルを加えて希釈した。この溶液を水と飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮後、シリカゲルクロマトグラムを行なった。シクロヘキサン-酢酸エチル (9 : 1, 更に 4 : 1) で溶出すると油状の標記目

的化合物(15.5 g, 75%)がえられた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (18H, bs), 1.32 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.52-1.57 (2H, m), 3.51 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.85 (1H, d, J=2.9 Hz), 3.98 (1H, m), 4.06-4.14 (3H, m), 4.31 (1H, m), 4.52 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.88 (1H, d, J=3.7 Hz).

参考例 2

アリル 3-オードデシル-α-D-グルコピラノシド

上記参考例 1 で得られた 1, 2 : 5, 6-ジ-0-イソプロピリデン-3-オードデシル-α-D-グルコフラノース(900 mg, 2.160 mmol)に 2 % 塩酸を含むアリルアルコール(2 ml)を加え 15 分間還流加熱した。反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラムを行った。シクロヘキサン-酢酸エチル(1 : 1 - 1 : 3)で溶出すると油状の標記目的物化合物(674 mg, 80%)とこのβ-アノマーがえられた。

mp 72-73.5 °C.

15 IR ν_{max}(KBr) 3306, 2920, 2852 cm⁻¹.
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.26 (18H, bs), 1.59-1.64 (2H, m), 2.19 (1H, d, J=9.5 Hz, OH), 2.24 (1H, t, J=6.3 Hz, OH), 2.79 (1H, d, J=2.9 Hz, OH), 3.45 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.50-3.61 (2H, m), 3.64-3.71 (2H, m), 3.80-3.86 (2H, m), 3.93 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.23 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=3.7 Hz, anomeric),
20 5.22-5.34 (2H, m), 5.92 (1H, m).

Anal. Calcd for C₂₁H₄₀O₆: C, 64.92; H, 10.38. Found: C, 64.96; H, 10.17.

βアノマー: 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ + D₂O) δ 0.88 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.26 (18H, bs), 1.50-1.61 (2H, m), 3.46-4.53 (10H, m), 5.07 (1H, d, J=5.1 Hz, anomeric), 5.21-5.42 (2H, m), 5.93 (1H, m).

25

参考例 3

アリル 3-オードデシル-4, 6-0-イソプロピリデン-α-D-グルコピラノシド

上記参考例 2 で得られたアリル 3-オードデシル-α-D-グルコピラノシド

(4.70 g, 12.1 mmol)をDMF(10 ml)と2,2-ジメトキシプロパン(10 ml)溶液に溶解した後、p-TsOH \cdot H₂O (200 mg)を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液は酢酸エチルで希釈した後、重曹水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過し、濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーにより、シクロヘキサン-酢酸エチル

5 (4 : 1 - 2 : 1)で溶出して、油状の標記目的化合物(4.20 g, 81%)を得た。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (18H, bs), 1.41 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.53-1.60 (2H, m), 2.31 (1H, d, J=7.3 Hz, OH), 3.46-3.85 (8H, m), 4.04 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.92 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.22-5.34 (2H, m), 5.93 (1H, m).

10

参考例4

アリル 2-O-[(R)-3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)テトラデシル]-3-O-ドデシル-4,6-O-イソプロピリデン- α -D-グルコピラノシド

15 上記参考例3で得られたアリル 3-O-ドデシル-4,6-O-イソプロピリデン- α -D-グルコピラノシド(358 mg, 0.835 mmol)と(R)-3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)テトラデシルメタンスルホナート(392 mg, 0.927 mmol)のDMF(3 ml)溶液に水素化ナトリウム(55%分散油, 66 mg, 1.513 mmol)を加える。室温一夜攪拌し氷冷下メタノールを加え水素化ナトリウムを分解した。酢酸エチルで希釈した。
20 この溶液を水と飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥した。ろ過し、濃縮した後、シリカゲルクロマトグラムを行った。シクロヘキサン-酢酸エチル(9 : 1)で溶出すると油状の標記目的化合物(510 mg, 81%)がえられた。

IR ν_{\max} (film) 2925, 2856, 1464 cm⁻¹.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.04 (6H, s), 0.86-0.89 (15H, m, containing 9H, s, at 0.88 ppm), 1.26 (38H, broad s), 1.40 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.48-1.55 (2H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.47-3.78 (9H, m), 3.84 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.91 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.20-5.34 (2H, m), 5.92 (1H, m).

FABMS (positive-ion) m/z, 755 [M+H]⁺.

HRFABMS (positive-ion) Calcd. for C₄₄H₈₆O₇SiNa: 777.6040. Found: 777.5994.

参考例 5

アリル 3-オードデシル-4, 6-オ-イソプロピリデン-2-オ-テトラデシル- α -D-グルコピラノシド

- 5 参考例 3 で得られたアリル 3-オードデシル-4, 6-オ-イソプロピリデン- α -D-グルコピラノシド (2.84 g, 6.63 mmol) とテトラデシルメタンスルホナート (2.33 g, 7.95 mmol) の DMF (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム (55% 分散油, 347 mg, 7.59 mmol) を加える。室温一夜攪拌し氷冷下メタノールを加え水素化ナトリウムを分解した。酢酸エチルで希釈した。この溶液を水、と飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム
10 乾燥した。ろ過し、濃縮した後、シリカゲルクロマトグラムを行った。シクロヘキサン-酢酸エチル (9 : 1) で溶出すると油状の標記目的化合物 (3.10 g, 75%) がえられた。

- 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (40H, broad s), 1.41 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.50-1.61 (4H, m), 3.30 (1H, m), 3.50-3.74 (8H, m), 3.84 (1H, m), 4.07 (1H, dd, $J=6.6, 13.2$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J=5.1, 13.2$ Hz), 4.91 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 5.22 (1H, m), 5.32 (1H, m), 5.92 (1H, m).

Anal. Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{O}_6$: C, 73.03; H, 11.61. Found: C, 73.02; H, 11.54.

参考例 6

- 20 (アリルオキシカルボニル) メチル 2-オ- [(R) - 3 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) テトラデシル] - 3-オードデシル-4, 6-オ-イソプロピリデン- α -D-グルコピラノシド

- 上記参考例 4 で得られたアリル 2-オ- [(R) - 3 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) テトラデシル] - 3-オードデシル-4, 6-オ-イソプロピリデン- α -D-グルコピラノシド (489 mg, 0.647 mmol) の $\text{MeCN-CCl}_4\text{-H}_2\text{O}$ (2:2:3, 42 ml) 溶液に NaIO_4 (5.0 g) と $\text{RuO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (20 mg) を加えた。室温 3 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。この溶液を水と飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過、濃縮しカルボン酸を得た。このカルボン酸を DMF (5 ml) に溶解し塩基として Et_3N (0.50 ml, 3.59 mmol) を使用し臭化アリル (0.60 ml, 6.93 mmol) と一夜室温で反応させ、酢

酸エチルで希釈した。この溶液を水と飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥させた。ろ過し、濃縮した後、シリカゲルクロマトグラムをシクロヘキサン-酢酸エチル (7 : 1) を溶出液として溶出すると油状の標記目的化合物 (377 mg, 72%) がえられた。

- 5 IR ν_{\max} (film) 2926, 2856, 1759, 1745 (shoulder) cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.04 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.88 (15H, m, containing 9H, s), 1.26 (38H, broad s), 1.40 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.48-1.55 (2H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 3.33 (1H, m), 3.50-3.86 (10H, m), 3.84 (1H, m), 4.17, 4.30 (2H, AB-q, $J=12.8$ Hz), 4.64-4.65 (2H, m), 5.07 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 5.24-5.36
 10 (2H, m), 5.92 (1H, m).
 FABMS (positive-ion) m/z , 813 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 835 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
 HRFABMS (positive-ion) Calcd. for $\text{C}_{46}\text{H}_{88}\text{O}_9\text{SiNa}$: 835.6095. Found: 835.6084.

参考例 7

- 15 (アリルオキシカルボニル) メチル 3-オードデシル-4, 6-オ-イソプロピリデン-2-オ-テトラデシル- α -D-グルコピラノシド
 上記参考例 5 で得られたアリル 3-オードデシル-4, 6-オ-イソプロピリデン-2-オ-テトラデシル- α -D-グルコピラノシド (625 mg, 1.000 mmol) を参考例 6 と同様に反応させることにより油状の標記目的化合物 (490 mg, 72%) が得られた。
 20 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.25 (40H, broad s), 1.40 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.48-1.65 (4H, m), 3.18 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.50-3.89 (8H, m), 4.18, 4.34 (2H, AB-q, $J=16.2$ Hz), 4.62-4.67 (2H, m), 5.08 (1H, m), 5.24-5.36 (2H, m), 5.91 (1H, m).
 Anal. Calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{74}\text{O}_8$: C, 70.34; H, 10.92. Found: C, 70.23; H, 11.04.

25

参考例 8

- (アリルオキシカルボニル) メチル 3-オードデシル-2-オ-[(R)-3-(ヒドロキシ) テトラデシル] - α -D-グルコピラノシド
 上記参考例 6 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 2-オ-[(R)-

3 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) テトラデシル] - 3 - オードデシル - 4, 6 - オ - イソプロピリデン - α - D - グルコピラノシド (400 mg, 0.492 mmol) と p-TsOH \cdot H₂O (25 mg, 0.145 mmol) の MeOH (20ml) 溶液を室温 1 時間攪拌した後、1/4 に濃縮した。この濃縮液を酢酸エチルで希釈し、重曹水と飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過、濃縮し、シリカゲルクロマトグラムを行なった。シクロヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1) で溶出すると標記目的化合物 (231 mg, 71%) が結晶としてえられた。

mp 55-56 °C (from 1:4 EtOAc-hexane).

IR ν_{\max} (KBr) 3426, 2919, 2850, 1753, 1468 cm⁻¹.

10 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (36H, broad s), 1.40-1.78 (8H, m), 2.05 (1H, broad, OH), 2.57 (1H, broad, OH), 2.86 (1H, broad, OH), 3.34 (1H, dd, J=3.7, 9.5 Hz), 3.49-4.00 (10H, m), 4.20, 4.34 (2H, AB-q, J=16.8 Hz), 4.62-4.66 (2H, m), 5.21 (1H, d, J=2.9 Hz), 5.25-5.36 (2H, m), 5.91 (1H, m). Anal. Calcd for C₃₇H₇₀O₉: C, 67.44; H, 10.71. Found: C, 67.41; H, 10.70.

15

参考例 9

(アリルオキシカルボニル) メチル 3 - オードデシル - 2 - オ - テトラデシル - α - D - グルコピラノシド

上記参考例 7 で得られた化合物 (アリルオキシカルボニル) メチル 3 - オードデシル - 4, 6 - オ - イソプロピリデン - 2 - オ - テトラデシル - α - D - グルコピラノシド (480 mg, 0.703 mmol) の 80% 酢酸水溶液を 3 時間 60°C で攪拌した後、濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラムを行なった。シクロヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1) で溶出すると標記目的化合物 (319 mg, 71%) が粉状としてえられた。

IR ν_{\max} (KBr) 3410, 2923, 2852, 1758, 1466 cm⁻¹.

25 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (40H, broad s), 1.54-1.68 (4H, m), 3.19 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.51-3.67 (2H, m), 3.72-3.88 (4H, m), 3.91-3.98 (2H, m), 4.21, 4.33 (2H, AB-q, J=16.8 Hz), 4.62-4.67 (2H, m), 5.12 (1H, m), 5.25-5.37 (2H, m), 5.91 (1H, m).

Anal. Calcd for C₃₇H₇₀O₈: C, 69.12; H, 10.97. Found: C, 69.01; H, 10.90.

参考例 10

(アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[6-O-アリルオキシカルボニル
 -2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R) -3-{ (Z) -テ
 5 トラ-7-デセニルオキシ} テトラデシル] -2-[2, 2, 2-(トリクロロエト
 キシカルボニル) アミノ]-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-
 O-[(R) -3-(ヒドロキシ) テトラデシル]-α-D-グルコピラノシド
 6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-
 3-O-[(R) -3-{ (Z) -テトラ-7-デセニルオキシ} テトラデシル]-
 10 2-[2, 2, 2-(トリクロロエトキシカルボニル) アミノ]-D-グルコピラノ
 -ース(640 mg, 0.637 mmol)とCl₃CCN(0.64 ml, 6.38 mmol)の塩化メチレン(10ml) 溶
 液にCs₂CO₃(110 mg, 0.337 mmol)を加え室温1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、
 重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥した。ろ過し、濃縮した後、
 イミデートを得た。このイミデートを塩化メチレン(18 ml)に溶解し、ここに上記参
 15 考例8で得られた(アリルオキシカルボニル) メチル 3-O-ドデシル-2-O-
 [(R) -3-(ヒドロキシ) テトラデシル]-α-D-グルコピラノシド(350 mg,
 0.531 mmol)とモレキュラーラーシーブ4A(1 g)を加え、窒素気流中室温1時間攪拌
 した。反応液を-40℃に冷却しTMSOTf(30 mg, 0.1135 mmol)を加える。2.5時
 間、-40℃で反応させた後、酢酸エチルで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、
 20 硫酸マグネシウム乾燥した。ろ過し、濃縮した後、シリカゲルクロマトグラムを行な
 った。シクロヘキサン-酢酸エチル(3:2、その後1:1)で溶出すると目的化合
 物(292 mg, 51%)がガム状物質として得られた。

IR ν_{max}(KBr) 3500-3250, 2926, 2855, 1751, 1650 (w) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃+D₂O) δ 0.88 (12H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (70H, broad s),
 25 1.38-1.60 (6H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 1.95-2.05 (4H, m), 3.27-4.35 (24H, m),
 4.53-4.76 (12H, m), 5.15 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.24-5.39 (9H, m), 5.86-5.98 (4H,
 m).

FABMS (positive-ion) m/z, 1668, 1666 [M+Na]⁺.

HRFABMS (positive-ion), Calcd. for C₈₄H₁₄₉³⁵Cl₃NO₂₁PNa: 1666.9313. Found:

1666.9297.

参考例 1 1

(アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[6-O-アリルオキシカルボニル
 5 -2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-{(Z)-テ
 トラ-7-デセニルオキシ} テトラデシル]-2-[2, 2, 2-(トリクロロエト
 キシカルボニル) アミノ]-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-
 O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド

6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-
 10 3-O-[(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ} テトラデシル]-
 2-[2, 2, 2-(トリクロロエトキシカルボニル) アミノ]-β-D-グルコピ
 ラノース(640mg, 0.637mmol)を上記参考例 1 0と同様にして、上記参考例 9で得られ
 た(アリルオキシカルボニル) メチル 3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-
 α-D-グルコピラノシドと処理することにより標記目的化合物が43%の収率で
 15 得られた。

IR ν_{\max} (film) 3456, 3304, 2925, 2855, 1747, 1465 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86-0.90 (12H, m), 1.21-1.62 (80H, m), 1.72-1.77
 (2H, m), 1.97-2.02 (4H, m), 2.54 (1H, bs, OH), 3.14-3.94 (18H, m), 4.04-4.38
 (4H, m), 4.54-4.88 (11H, m), 5.10 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 5.24-5.40 (10H, m), 5.56
 20 (1H, broad, NH), 5.87-5.98 (4H, m).

FABMS (positive-ion) m/z , 1652 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1650 $[\text{M}+\text{Na}, ^{35}\text{Cl}]^+$, 1628 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRFABMS (positive-ion): Calcd. for $\text{C}_{87}\text{H}_{149}^{35}\text{Cl}_3\text{NO}_{20}\text{PNa}$: 1650.9373. Found:
 1650.9366.

25 参考例 1 2

(アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[6-O-アリルオキシカルボニル
 -2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-{(Z)-テ
 トラ-7-デセニルオキシ} テトラデシル]-2-フォルミルアミノ-β-D-グル
 コピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-(ヒドロキシ) テトラ

デシル] - α -D-グルコピラノシド

上記参考例 10 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[6-O-
 アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-
 [(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ} テトラデシル]-2-[2,
 5 2, 2-(トリクロロエトキシカルボニル) アミノ] - β -D-グルコピラノシル]
 -3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-(ヒドロキシ) テトラデシル] - α -
 D-グルコピラノシド (147 mg, 0.089 mmol) の AcOH-THF (1:1, 6 ml) 溶液に Zn 粉末
 (220 mg, 3.37 mmol) を加え 3.5 時間 室温で激しく攪拌した。混合物を酢酸エチルで
 希釈し、重曹水及び食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム乾燥した。ろ過し、濃縮した後、
 10 得られたアミンを塩化メチレン (4 ml) に溶解し、蟻酸 (20 mg, 0.434 mmol) と 1-エ
 チル-3-(3-ジメチル-アミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (100 mg, 0.522
 mmol) を加え 24°C、16 時間反応させる。酢酸エチルで希釈し、重曹水及び食塩水で洗
 浄し、硫酸マグネシウム乾燥した。ろ過し、濃縮した後、シリカゲルクロマトグラム
 を行なった。シクロヘキサン-酢酸エチル (2:3) で溶出すると標記目的化合物 (97
 15 mg, 72%) がガム状物質として得られた。

IR ν_{\max} (KBr) 3511, 2925, 2854, 1752, 1667 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (70H, broad s), 1.30-1.60
 (6H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 1.97-2.05 (4H, m), 2.85-2.93 (2H, m, OH x 2),
 3.25-4.36 (22H, m), 4.53-4.64 (10H, m), 5.13 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 5.17 (1H, d,
 20 $J=3.7$ Hz), 5.24-5.39 (8H, m), 5.85-5.98 (4H, m), 6.35 (1H, d, $J=5.9$ Hz, NH),
 8.04 (0.3H, s, on addition of D_2O , NHCHO geometrical isomer), 8.13 (0.7H, s).
 FABMS (positive-ion) m/z , 1520 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRFABMS (positive-ion), Calcd. for $\text{C}_{82}\text{H}_{148}\text{NO}_{20}\text{P}$: 1521.0230; Found: 1521.023.

25 参考例 13

(アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-アセチルアミノ-6-O-ア
 リルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-
 -3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ} テトラデシル] - β -D-グルコピ
 ラノシル] -3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-(ヒドロキシ) テトラデシ

ル] - α -D-グルコピラノシド

上記参考例 10 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[6-O-
 -アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-
 [(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ} テトラデシル]-2-[2,
 5 2, 2-(トリクロロエトキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル]
 -3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-(ヒドロキシ) テトラデシル]- α -
 D-グルコピラノシド (146 mg, 0.089 mmol) の AcOH-THF (1:1, 6 ml) 溶液に亜鉛粉末
 (220 mg, 3.37 mmol) を加え激しく 3.5 時間室温で攪拌した。反応混合物をろ過し、
 減圧濃縮した。残るアミンを THF-H₂O (3:1, 8 ml) に溶解し、ピリジン (100 mg) と無水
 10 酢酸 (45 mg, 0.441 mmol) を加え激しく 50 分間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、希
 塩酸、水、重曹水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥した。濾過し、濃縮し
 た後、シリカゲルクロマトグラムを行った。シクロヘキサン-酢酸エチル (1:2)
 で溶出すると標記目的化合物 (86 mg, 63%) がガム状物質として得られた。

IR ν_{\max} (KBr) 3600-3300, 3686 (w), 2925, 2855, 1753, 1650, 1629 cm⁻¹.

15 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (12H, t, J=6.6 Hz), 1.20-1.75 (80H, m), 1.97-2.05
 (7H, m, containing 3H, s, at 2.01 ppm), 2.95 (1H, bs, OH), 3.11 (1H, d, J=3.7
 Hz, OH), 3.29-4.32 (22H, m), 4.55-4.64 (10H, m), 5.16 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.19
 (1H, d, J=7.3 Hz), 5.24-5.38 (10H, m), 5.86-5.96 (4H, m), 6.13 (1H, d, J=6.6
 Hz, NH).

20 FABMS (positive-ion) m/z, 1534 [M+Na]⁺.

HRFABMS (positive-ion) Calcd. for C₈₃H₁₅₀NO₂₀PNa: 1535.0391; Found: 1535.0400.

参考例 14

(アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[6-O-アリルオキシカルボニル
 25 -2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-2-フォルミルアミノ-3-O-
 [(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ} テトラデシル]- β -D-
 グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル- α -D-グルコピ
 ラノシド

上記参考例 11 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[6-O-

-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-
 [(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ}テトラデシル]-2-[2,
 2, 2-(トリクロロエトキシカルボニル)アミノ]-β-D-グルコピラノシル]
 -3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド(168 mg,
 5 0.103 mmol)を、参考例12と同様に処理し、標記目的化合物(97 mg, 63%)をガム状
 物質として得た。

IR ν_{\max} (film) 3306, 2925, 2854, 1746, 1695, 1660 (shoulder) cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.20-1.78 (83H, m), 2.00-2.02
 (4H, m), 2.81 (1H, bs, OH), 3.35-3.92 (18H, m), 4.07-4.40 (4H, m), 4.57-4.65
 10 (9H, m), 5.10 (1H, m), 5.23-5.39 (10H, m), 5.89-5.98 (4H, m), 6.34 (1H, bs, NH),
 8.05 (0.3H, m), 8.14 (0.7H, m).

FABMS (positive-ion) m/z , 1504 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRFABMS (positive-ion): Calcd. for $\text{C}_{82}\text{H}_{148}\text{NO}_{19}\text{PNa}$: 1505.0281. Found: 1505.0269.

15 参考例15

(アリルオキシカルボニル)メチル 6-O-[2-アセチルアミノ-6-O-ア
 リルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-
 3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ}テトラデシル]-β-D-グルコピ
 ラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド
 20 上記参考例11で得られた(アリルオキシカルボニル)メチル 6-O-[6-O-
 -アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-
 [(R)-3-{(Z)-テトラ-7-デセニルオキシ}テトラデシル]-2-[2,
 2, 2-(トリクロロエトキシカルボニル)アミノ]-β-D-グルコピラノシル]
 -3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド(219 mg,
 25 0.134 mmol)を、参考例13と同様に処理し、標記目的化合物(128 mg, 64%)を蠟状物
 質として得た。

IR ν_{\max} (film) 3422, 3342, 3085 (w), 2925, 2854, 1746, 1682 1650 (w), 1631 (w,
 shoulder) cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.20-1.40 (72H, m), 1.40-1.60

(6H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.01 (7H, bs, CH₂x2, CH₃CO), 2.97 (1H, d, J=3.7 Hz, OH), 3.27-4.37 (21H, m), 4.52-4.66 (9H, m), 5.10 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.17 (1H, d, J=8.1 Hz), 5.24-5.38 (9H, m), 5.88-5.98 (4H, m), 6.08 (1H, d, J=6.6 Hz, NH). FABMS (positive-ion) m/z, 1518 [M+Na]⁺.

5 HRFABMS (positive-ion), Calcd. for C₃₃H₁₅₀NO₁₉PNa: 1519.0437. Found: 1519.0438.

参考例 16

(アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリル
ホスホノ-3-O-[(R) -3-メトキシデシル-6-O-メチル] -2-[2,
10 2, 2-(トリクロロエトキシカルボニル) アミノ] -β-D-グルコピラノシル]
-3-O-ドデシル-2-O-[(R) -3-(ヒドロキシ) テトラデシル] -α-D-
D-グルコピラノシド

トリクロロイミドイル 2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-
[(R) -3-メトキシデシル] -6-O-メチル-2-[2, 2, 2-(トリクロ
15 ロエトキシカルボニル) アミノ] -D-グルコピラノシド(250mg, 0.296mmol) (米国
特許第5, 935, 938号公報記載の方法により合成) の塩化メチレン(40ml)溶液
に、参考例8で得られた(アリルオキシカルボニル) メチル 3-O-ドデシル-2-
O-[(R) -3-(ヒドロキシ) テトラデシル] -α-D-グルコピラノシド(129mg,
0.293mmol)とモレキュラーラーシーブ4A(600 mg)を加え、窒素気流中室温1時間攪
20 拌した。その後-40℃に冷却しTMSOTf(30mg, 0.135mmol)を加える。2時間、-4
0℃で反応させた後、塩化メチレンで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸
マグネシウム乾燥した。ろ過し、濃縮した後、シリカゲルクロマトグラムを行った。
シクロヘキサン-酢酸エチル(2:3)、更に酢酸エチルで溶出して標記目的化合物
(178 mg, 45%)がガム状物質として得た。

25 IR ν_{max}(KBr) 3457 (broad), 3325, (broad), 3085 (w), 2926, 2855, 1748, 1650 (w),
1545 cm⁻¹.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃+D₂O) δ 0.88 (9H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (46H, broad s),
1.36-1.80 (10H, m), 3.22-3.90(37H, m, containing 3H, s, at 3.27 ppm and 3H, s,
at 3.39 ppm), 4.05-4.19 (1H, m), 5.07-5.40 (7H, m), 5.87-5.99 (3H, m).

FABMS (positive-ion) m/z , 1360 $[M+Na, ^{35}Cl]^+$.

HRFABMS (positive-ion) Calcd. for $C_{64}H_{115}^{35}Cl_3NO_{19}PNa$: 1360.6764. Found: 1360.6764.

参考例 17

- 5 (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリル
ホスホノ-3-O-{(R)-3-メトキシデシル-6-O-メチル}-2-{2,
2, 2-(トリクロロエトキシカルボニル) アミノ}- β -D-グルコピラノシル]
-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル- α -D-グルコピラノシド
トリクロロイミドイル 2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-
10 [(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[2, 2, 2-(トリクロ
ロエトキシカルボニル) アミノ]-D-グルコピラノシド(240 mg, 0.296 mmol) (米
国特許第 5, 935, 938 号公報記載の方法により合成) と 上記参考例 9 で得ら
れた (アリルオキシカルボニル) メチル 3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル
- α -D-グルコピラノシド(190 mg, 0.296 mmol) を、上記参考例 16 と同様に処理
15 することにより ガム状の標記目的化合物(169 mg, 43%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3448, 3291, 3084, 2925, 2855, 1751, 1650 (w) cm^{-1} .

- 400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.89 (9H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (50H, broad s), 1.40-1.60
(8H, m), 3.25-3.91 (23H, m, containing 3H, s, at 3.28 ppm and 3H, s, at 3.39 ppm),
4.05-4.19 (1H, m), 4.28-4.35 (3H, m), 4.55-4.81 (8H, m), 5.09 (1H, d, $J=3.7$ Hz),
20 5.24-5.39 (6H, m), 5.90-5.99 (3H, m).

FABMS (positive-ion) m/z , 1344 $[M+Na, ^{35}Cl]^+$.

HRFABMS (positive-ion) Calcd. for $C_{64}H_{115}^{35}ClNO_{18}PNa$: 1344.6818. Found: 1344.6826.

参考例 18

- 25 (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホ
スホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-
-11-オクタデセノイルアミノ]- β -D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシ
ル-2-O-[(R)-3-ヒドロキシテトラデシル]- α -D-グルコピラノシド
上記参考例 16 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デ

オキシ-4-オ-ジアリルホスホノ-3-オ-[(R)-3-メトキシデシル-6-
 オ-メチル]-2-[2, 2, 2-(トリクロロエトキシカルボニル)アミノ]-β-
 -D-グルコピラノシル]-3-オ-ドデシル-2-オ-[(R)-3-(ヒドロキ
 シ)テトラデシル]-α-D-グルコピラノシド(270 mg, 0.102 mmol)のTHF-AcOH(1:1,
 5 10 ml)溶液にZn粉末(260 mg, 3.977 atom)を加え、4時間室温で激しく攪拌した。反
 応液をろ過し、ろ液を減圧下(12 mmHg)室温で濃縮した。濃縮液を酢酸エチルで希釈
 し、重曹水及び食塩水で洗浄し、減圧濃縮してアミン化合物を得た。このアミン化合
 物を、重曹(60 mg, 0.714 mmol)を含むTHF(2.0 ml)-H₂O(0.6 ml)溶媒に加えて溶解し、
 シス-11-オクタデセノイル クロライド[このシス-11-オクタデセノイル
 10 クロライドは、シス-11-オクタデセニル酸(68 mg, 0.242 mmol, 1.2当量)をベン
 ゼン(2 ml)に溶解し、室温でオキサリルクロリド(120 mg, 0.945 mmol)と3時間反応
 させた後、減圧濃縮させて得られた。]のTHF(1 ml)溶液を加え室温で30分間攪拌
 した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重曹水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシ
 ウムで乾燥させた。乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮して得た残査をシリカゲルク
 15 ロマトグラフィー(溶出液 シクロヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、標記
 目的化合物を得た(192 mg, 67%)。

IR ν_{\max} (KBr) 3500-3000 (broad), 2926, 2855, 1752, 1652, 1549, 1466 cm⁻¹.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (12H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (72H, broad s), 1.37-1.85
 (6H, m), 1.97-2.02 (4H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.97-4.32 (30H, m, containing
 20 3H, s, at 3.28 ppm and 3H, s, at 3.38 ppm), 4.53-4.66 (6H, m), 5.02-5.40 (10H,
 m), 5.85-5.98 (3H, m), 6.08-6.10 (1H, d, J=6.6 Hz).

FABMS (positive-ion) m/z, 1450 [M+Na]⁺.

HRFABMS (positive-ion) Calcd. for C₇₉H₁₄₆NO₁₈PNa:1451.0174. Found: 1451.0171.

25 参考例 19

(アリルオキシカルボニル)メチル 6-オ-[(R)-3-メトキシデシル-6-オ-メチル]-2-[(Z)-
 -11-オクタデセノイルアミノ]-β-D-グルコピラノシル]-3-オ-ドデシ
 ル-2-オ-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド

上記参考例 17 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-{(R)-3-メトキシデシル-6-O-メチル}-2-{2, 2, 2-(トリクロロエトキシカルボニル) アミノ}-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド (154 mg, 0.116 mmol) を、上記参考例 18 と同じ方法で処理することにより、ガム状の標記目的化合物 (125 mg, 77%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3306, 3082, 2925, 2854, 1760, 1659, 1634, 1545 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$) δ 0.88 (12H, t, $J=6.4$ Hz), 1.25 (62H, broad s), 1.35-1.80 (14H, m), 2.00-2.02 (6H, m), 2.10-2.25 (4H, m), 3.10-4.40 (29H, m, containing 3H, s, at 3.28 ppm and 3H, s, at 3.38 ppm), 4.54-4.66 (6H, m), 5.09-5.39 (10H, m), 5.87-5.98 (3H, m).

FABMS (positive-ion) m/z , 1434 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRFABMS (positive-ion) Calcd. for $\text{C}_{79}\text{H}_{146}\text{NO}_{17}\text{PNa}$: 1435.0226. Found: 1435.0234.

15 参考例 20

アリル 2-デオキシ-4, 6-O-イソプロピリデン-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-トリフルオロアセチルアミノ-β-D-グルコピラノシド

アリル 2-デオキシ-4, 6-O-イソプロピリデン-2-トリフルオロアセチルアミノ-β-D-グルコピラノシド (Carbohydr. Res., 222, 57-68 (1991)、公知化合物) (17.8 g, 50.1 mmol) のジメチルホルムアミド (250 mL) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (4.05 g, 60% 油性, 101 mmol) を加えて15分間攪拌した。この溶液に、(R)-3-メトキシデシル p-トルエンスルホナート (Patent, US 5935938、公知化合物) (18.9 g, 55.2 mmol) を加えて、室温で5時間攪拌した。水を加えて反応を止め、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄したのち、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 4:1) にて精製を行い、標記目的化合物 (20.2 g、収率 77%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3304, 3114, 2995, 2930, 2877, 2858, 2825, 1705, 1674 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.27–1.47 (12H, m), 1.41 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.63–1.67 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.32 (1H, td, $J=9.8, 4.9$ Hz), 3.43 (1H, m), 3.58–3.64 (2H, m), 3.77–3.87 (3H, m), 3.93
5 (1H, dd, $J=4.9, 10.7$ Hz), 4.06 (1H, dd, $J=5.9, 12.7$ Hz), 4.31 (1H, dd, $J=4.9, 12.7$ Hz), 4.88 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.19–5.28 (2H, m), 5.83 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=7.8$ Hz, NH).

MS (FAB, positive) m/z , 548 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 526 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_7\text{Na}$: 548.2808; found: 548.2815.

10

参考例 2 1

アリル 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-トリフルオロアセチルアミノ- β -D-グルコピラノシド

上記参考例 2 0 で得られたアリル 2-デオキシ-4,6-O-イソプロピリデン-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-トリフルオロアセチルアミノ- β -D-グルコピラノシド (19.4 g, 36.9 mmol) をメタノール (150 mL) に溶解し、p-トルエンスルホン酸 (389 mg, 2.04 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル, 3:7) にて精製を行い、標記目的化合物 (16.5 g,
15
20 収率 92%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3548, 3375, 3265, 3116, 2927, 2874, 2858, 1702, 1672 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.27–1.77 (14H, m), 3.01 (2H, brs, OH), 3.29 (3H, s), 3.34–3.53 (3H, m), 3.59 (1H, t, $J=9.5, 8.8$ Hz), 3.67 (1H, m), 3.75–3.85 (3H, m), 3.92 (1H, dd, $J=3.7, 11.7$ Hz), 4.07 (1H, m),
25 4.31 (1H, m), 4.84 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 5.19–5.29 (2H, m).

MS (FAB, positive) m/z , 508 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 486 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{NO}_7\text{Na}$: 508.2494; found: 508.2503.

参考例 2 2

(1-プロペニル) 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-β-D-グルコピラノシド

参考例 21 で得られたアリル 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-トリフルオロアセチルアミノ-β-D-グルコピラノシド (5.34 g, 11.0 mmol) をジメチルスルホキシド (30 mL) に溶解し、カリウム *tert*-ブトキシド (3.10 g, 27.6 mmol) を加えて窒素雰囲気下 85℃ で 2 時間攪拌した。この反応液に水 (10 mL) を加えて、85℃ でさらに 6 時間攪拌したのち、室温まで冷却し、塩化メチレンで 3 回抽出操作を行った。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをテトラヒドラフラン (40 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)、クロロギ酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル (2.58 g, 12.2 mmol) を加えて、0℃ で 30 分間攪拌した。この溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、塩化メチレンで抽出操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、2: 3) にて精製を行い、標記目的化合物 (4.70 g, 収率 76%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3323, 3054, 2927, 2873, 2857, 1716, 1672, 1642 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.28-1.62 (15H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 2.36 (1H, s, OH), 3.30 (3H, s), 3.36-3.46 (3H, m), 3.58-3.71 (3H, m), 3.81 (1H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 4.06 (1H, s, OH), 4.57 (1H, m), 4.74 (2H, s), 4.86 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 5.37 (1H, brs, NH), 6.15 (1H, m).

MS (FAB, positive) m/z , 586 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 564 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{Cl}_3\text{NO}_8\text{Na}$: 586.1726; found: 586.1703.

参考例 23

(1-プロペニル) 6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-β-D-グルコピラノシド

参考例 2 2 で得られた (1-プロペニル) 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-β-D-グルコピラノシド (4.60 g、8.14 mmol) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に、ピリジン (1.4 mL、17.3 mmol)、クロロギ酸アリルエステル (1.1 mL、10.4 mmol) を加えて、0℃で1時間攪拌した。この溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、3:2) で精製を行い、標記目的化合物 (4.95 g、収率94%) を得た。

10 IR ν_{\max} (KBr) 3518, 3310, 3086, 3059, 2932, 2885, 2857, 1728, 1709, 1674, 1652 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.25-1.62 (15H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.36-3.44 (2H, m), 3.50-3.71 (4H, m), 3.91-3.94 (2H, m, containing OH), 4.38 (1H, dd, $J=4.9, 11.7$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J=2.0, 11.7$ Hz),
15 4.56 (1H, m), 4.63 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.74 (2H, s), 4.85 (1H, m), 5.26-5.38 (3H, m, containing NH), 5.93 (1H, m), 6.16 (1H, dd, $J=2.0, 5.9$ Hz).

MS (FAB, positive) m/z , 670 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 648 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{Cl}_3\text{NO}_{10}\text{Na}$: 670.1914; found: 670.1959.

20 参考例 2 4

(1-プロペニル) 6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-β-D-グルコピラノシド

参考例 2 3 で得られた (1-プロペニル) 6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-β-D-グルコピラノシド (4.80 g、7.40 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、1H-テトラゾール (830 mg、11.8 mmol)、ビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (2.50 g、10.2 mmol) を加えて、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌

した。この反応液を0℃に冷却し、30%過酸化水素水(10 mL)を加えて1時間
 5 攪拌したのち、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出操作
 を行った。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネ
 シウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘ
 キサン:酢酸エチル、3:2)で精製を行い、標記目的化合物(5.17 g、収率8
 6%)を得た。

IR ν_{\max} (CHCl₃) 3450, 3089, 2955, 2873, 2859, 2829, 1746, 1674, 1650 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.27-1.56 (15H, m), 1.68-1.81
 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.31 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.72-3.82 (3H, m), 3.90 (1H,
 10 m), 4.32-4.38 (2H, m), 4.52-4.63 (8H, m), 4.73 (2H, s), 4.99 (1H, m), 5.19-5.38
 (6H, m), 5.56 (1H, m, NH), 5.89-5.99 (3H, m), 6.13 (1H, m).

MS (FAB, positive) m/z, 830 (M+Na)⁺, 808 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for C₃₃H₅₃Cl₃NO₁₃PNa: 830.2215; found: 830.2231.

15 参考例 25

6-*O*-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-*O*-ジアリルホスホノ-
 3-*O*-[(R)-3-メトキシデシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカル
 ボニルアミノ)-D-グルコピラノース

参考例 24 で得られた(1-プロペニル) 6-*O*-アリルオキシカルボニル-2
 20 -デオキシ-4-*O*-ジアリルホスホノ-3-*O*-[(R)-3-メトキシデシル]
 -2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-β-D-グルコピラ
 ノシド(4.80 g、5.93 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に、
 ヨウ素(3.08 g、12.1 mmol)、水(6 mL)を加えて室温で30分間攪
 25 拌した。この溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出操
 作を行った。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫
 酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフ
 ィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:1)で精製を行い、標記目的化合物(4.30 g、
 収率94%)を得た。

IR ν_{\max} (CHCl₃) 3598, 3435, 3317, 3089, 2955, 2931, 2873, 2858, 1746, 1651 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26–1.50 (12H, m), 1.67–1.78 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.32 (1H, m), 3.63–3.73 (2H, m), 3.86–3.94 (2H, m), 4.18 (1H, m), 4.30–4.38 (3H, m), 4.51–4.63 (7H, m), 4.67, 4.74 (2H, AB-q, $J=11.7$ Hz), 5.24–5.40 (7H, m), 5.81 (1H, d, $J=8.8$ Hz, NH), 5.89–5.98 (3H, m).

5 MS (FAB, positive) m/z , 790 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 768 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{Cl}_3\text{NO}_{13}\text{P}$: 768.2085; found: 768.2089.

参考例 26

(アリルオキシカルボニル) メチル 6- O -[6- O -アリルオキシカルボニル
10 -2-デオキシ-4- O -ジアリルホスホノ-3- O -[(R)-3-メトキシデシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- β -D-グルコピラノシル]-3- O -ドデシル-2- O -テトラデシル- α -D-グルコピラノシド

参考例 25 で得られた 6- O -アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4- O -
15 -ジアリルホスホノ-3- O -[(R)-3-メトキシデシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-D-グルコピラノース (365 mg, 0.475 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、トリクロロアセトニトリル (0.23 mL, 2.29 mmol)、炭酸セシウム (21 mg, 0.063 mmol) を加えて室温で 3 時間攪拌した。この溶液を塩化メチレンで希釈して、飽和炭酸水素ナ
20 トリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗イミデート体を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、参考例 9 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 3- O -ドデシル-2- O -テトラデシル- α -D-グルコピラノシド (230 mg, 0.358 mmol)、モレキュラーシーブス 4A (400 mg) を加えて、窒素雰囲気下室温で 30 分間攪拌した。
25 反応液を 0°C に冷却し、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (9 μL , 0.050 mmol) を加えて、1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を止め、塩化メチレンで抽出操作を行った。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 5:4) で 2 回精製を行い、標記目的化合物 (150 mg, 収率 30%)

を得た。

IR ν_{\max} (CHCl_3) 3595, 3450, 3089, 2928, 2856, 1748, 1650 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (9H, t, $J=6.8$ Hz), 1.25–1.80 (58H, m), 2.57 (1H, d, $J=2.9$ Hz, OH), 3.24–3.31 (6H, m, containing 3H, s, at 3.28 ppm), 3.40–3.48
 5 (2H, m), 3.53 (1H, t, $J=9.8, 8.8$ Hz), 3.60–3.93 (9H, m), 4.06 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 4.17 (1H, AB-q, $J=16.6$ Hz), 4.26 (1H, m), 4.32 (1H, m), 4.33 (1H, AB-q, $J=16.6$ Hz), 4.53–4.78 (11H, m), 4.92 (1H, m), 5.10 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 5.24–5.38 (8H, m), 5.69 (1H, brs, NH), 5.86–5.97 (4H, m).

MS (FAB, positive) m/z , 1414 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

10 HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{67}\text{H}_{117}\text{Cl}_3\text{NO}_{26}\text{PNa}$: 1414.6873; found: 1414.6879.

参考例 27

(アリルオキシカルボニル) メチル 6- O -[6- O -アリルオキシカルボニル
 -2-デオキシ-4- O -ジアリルホスホノ-3- O -[(R)-3-メトキシデシル]
 15 -2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]- β -D-グルコピラノシル]
 -3- O -ドデシル-2- O -テトラデシル- α -D-グルコピラノシド

参考例 26 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6- O -[6- O -アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4- O -ジアリルホスホノ-3- O -[(R)-3-メトキシデシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)
 20 - β -D-グルコピラノシル]-3- O -ドデシル-2- O -テトラデシル- α -D-グルコピラノシド (105 mg, 0.076 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、亜鉛粉末 (101 mg, 1.54 mmol)、酢酸 (0.5 mL) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。亜鉛粉末を濾別後、減圧下濃縮して得られた残さを酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過したのち、減圧下溶媒を留去して得られた粗アミン
 25 を塩化メチレン (3 mL) に溶解し、(Z)-11-オクタデセン酸 (26 mg, 0.092 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (23 mg, 0.120 mmol) を加えて室温で 18 時間攪拌した。この溶液を塩化メチレンで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで

乾燥して、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、1：1）で精製を行い、標記目的化合物（55 mg、収率49%）を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3320, 3083, 2954, 2924, 2853, 1750, 1650, 1635 cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (12H, t, $J=6.8$ Hz), 1.25–1.81 (80H, m), 1.99–2.03 (4H, m), 2.14–2.27 (2H, m), 3.02 (1H, d, $J=3.9$ Hz, OH), 3.16 (1H, m), 3.24–3.34 (5H, m, containing 3H, s, at 3.28 ppm), 3.40–3.49 (2H, m), 3.53 (1H, t, $J=8.8$, 9.8 Hz), 3.64–3.81 (7H, m), 3.85 (1H, m), 3.96 (1H, t, $J=9.8$, 8.8 Hz), 4.05 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 4.15 (1H, AB-q, $J=16.6$ Hz), 4.22 (1H, m), 4.31 (1H, AB-q, $J=16.6$ Hz), 4.32 (1H, m), 4.52–4.67 (9H, m), 5.10 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 5.22 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.24–5.39 (10H, m), 5.86–5.97 (4H, m), 6.12 (1H, d, $J=6.8$ Hz, NH).

MS (FAB, positive) m/z , 1504 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{82}\text{H}_{148}\text{NO}_{19}\text{PNa}$: 1505.0281; found: 1505.0283.

15 参考例 28

2-（4-メトキシフェニル）-（R）-4-ヘプチル-[1, 3]ジオキサン

（R）-3-ヒドロキシ-1-デカノール（Patent, US 5935938、公知化合物）（17.4 g、99.8 mmol）のトルエン（250 mL）溶液に、p-アニスアルデヒドジメチルアセタール（20.0 g、110 mmol）、p-トルエンスルホン酸（1.80 g、9.46 mmol）を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈して、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、9：1）で精製を行い、標記目的化合物（25.8 g、収率88%）を得た。

25 IR ν_{\max} (CHCl_3) 3450, 2927, 2855, 1748, 1650 cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.27–1.54 (12H, m), 1.64–1.82 (2H, m), 3.76–3.84 (4H, m, containing 3H, s, at 3.80 ppm), 3.93 (1H, td, $J=2.0$, 11.7 Hz), 4.24 (1H, dd, $J=4.9$, 11.7 Hz), 5.46 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

MS (EI, positive) m/z , 292 (M^+).

HRMS (EI, positive), calcd. for $C_{18}H_{28}O_3$: 292.2028; found: 292.2043.

参考例 29

5 (R) - 3 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - デカノール

参考例 28 で得られた 2 - (4 - メトキシフェニル) - (R) - 4 - ヘプチル - [1, 3] ジオキサン (25.6 g, 87.5 mmol) のトルエン (200 mL) 溶液に、1.0 M 水素化ジイソブチルアルミニウム / トルエン溶液 (135 mL, 135 mmol) を 0℃ で加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を 0℃ に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり加えて反応を止め、0.5 M ロッセル塩水溶液を加えて室温で 30 分間攪拌した。この溶液を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル, 7 : 3) で精製を行い、標記目的化合物 (23.8 g, 収率 92%) を得た。

15 IR ν_{\max} ($CHCl_3$) 3625, 3500, 2956, 2931, 2858, 1613 cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.89 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.28-1.35 (10H, m), 1.48-1.85 (4H, m), 2.46 (1H, t, $J=5.8$ Hz, OH), 3.62 (1H, m), 3.68-3.83 (5H, m, containing 3H, s, at 3.80 ppm), 4.41, 4.53 (2H, AB-q, $J=11.0$ Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m).

20 MS (FAB, positive) m/z , 317 ($M+Na$) $^+$, 295 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $C_{18}H_{30}O_3Na$: 317.2098; found: 317.2090.

参考例 30

(R) - 3 - (4 - メトキシベンジルオキシ) デシル メタンスルホナート

25 参考例 29 で得られた (R) - 3 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - デカノール (23.5 g, 79.8 mmol) の塩化メチレン (300 mL) 溶液に、トリエチルアミン (16.7 mL, 120 mmol)、メタンスルホンクロリド (7.4 mL, 96 mmol) を 0℃ で加えて、1 時間攪拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出して、有機層を水および飽和食塩水

で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、7：3）で精製を行い、標記目的化合物（27.8 g、収率94%）を得た。

IR ν_{\max} (CHCl₃) 2957, 2931, 2858, 1613 cm⁻¹.

5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.24-1.37 (10H, m), 1.47-1.66 (2H, m), 1.83-1.99 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.55 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.27-4.36 (2H, m), 4.38, 4.51 (2H, AB-q, J=11.0 Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m).

MS (FAB, positive) m/z, 395 (M+Na)⁺.

10 HRMS (ESI, positive), calcd. for C₁₉H₃₂O₅SNa: 395.1852; found: 395.1878.

参考例 31

アリル 2-デオキシ-4, 6-O-イソプロピリデン-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ) デシル]-2-トリフルオロアセチルアミノ- α -
15 D-グルコピラノシド

アリル 2-デオキシ-4, 6-O-イソプロピリデン-2-トリフルオロアセチルアミノ- α -D-グルコピラノシド (Carbohydr. Res., 222, 57-68 (1991)、公知化合物) (17.2 g、48.4 mmol) をジメチルホルムアミド (150 mL) に溶解し、0℃で水素化ナトリウム (3.88 g、60%
20 油性、97 mmol) を加えて15分間攪拌した。この溶液に、参考例30で得られた(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ) デシル メタンスルホナート (15.1 g、40.5 mmol) を加えて、室温で5時間攪拌した。水を加えて反応を止め、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄したのち、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、4：1）にて精製を行い、標記目的化合物 (21.3 g、
25 収率83%) を得た。

IR ν_{\max} (CHCl₃) 3430, 2931, 2859, 1734, 1612 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.24-1.52 (18H, m, containing 3H, s, at 1.40 ppm, 3H, s, at 1.49 ppm), 1.64-1.76 (2H, m), 3.42-3.49 (2H, m),

3.58 (1H, m), 3.66-3.78 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.84-3.89 (2H, m), 3.99 (1H, dd, J=6.6, 12.5 Hz), 4.14-4.20 (2H, m), 4.36, 4.42 (2H, AB-q, J=11.7 Hz), 4.87 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.24-5.30 (2H, m), 5.86 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=9.5 Hz, NH), 6.85-6.89 (2H, m), 7.23-7.27 (m, 2H).

5 MS (FAB, positive) m/z, 654 (M+Na)⁺, 632 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for C₃₂H₄₈F₃NO₈Na: 654.3229; found: 654.3232.

参考例 3 2

アリル 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-2-トリフルオロアセチルアミノ- α -D-グルコピラノシド

参考例 3 1 で得られたアリル 2-デオキシ-4,6-O-イソプロピリデン-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-2-トリフルオロアセチルアミノ- α -D-グルコピラノシド (21.0 g, 33.2 mmol) について、参考例 2 1 に記載した方法と同様の操作を行い、標記目的化合物 (17.9 g, 15 収率 91%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3425, 3315, 3095, 2961, 2928, 2858, 1699, 1666, 1647 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.26-1.82 (14H, m), 2.32 (2H, brs, OH), 3.47-3.58 (3H, m), 3.64-3.70 (2H, m), 3.73-3.79 (3H, m), 3.81 (3H, s), 4.00 (1H, m), 4.12-4.21 (2H, m), 4.38, 4.43 (2H, AB-q, J=11.7 Hz), 4.85 20 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.24-5.31 (2H, m), 5.87 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS (FAB, positive) m/z, 614 (M+Na)⁺, 592 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for C₂₉H₄₄F₃NO₈Na: 614.2901; found: 614.2943.

25 参考例 3 3

アリル 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノシド

参考例 3 2 で得られたアリル 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メト

キシベンジルオキシ) デシル] - 2 - トリフルオロアセチルアミノ - α - D - グルコ
 ピラノシド (5.61 g, 9.48 mmol) のエタノール (40 mL) 溶液に、1
 M 水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL) を加えて 80°C で 5 時間攪拌した。反応液を
 減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈して、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシ
 5 ユムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた粗アミンをテトラヒドロフラン (2
 5 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 mL)、クロロギ酸 2, 2,
 2 - トリクロロエチルエステル (2.20 g, 10.4 mmol) を 0°C で加えて 3
 0 分間攪拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチル
 で 3 回抽出を行い、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥
 10 した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸
 エチル, 2:3) で精製を行い、標記目的化合物 (6.01 g, 収率 95%) を得た。
 IR ν_{\max} (KBr) 3349, 3065, 2955, 2927, 2856, 1713, 1646, 1614 cm^{-1} .
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.26-1.80 (14H, m), 2.04
 (1H, t, OH), 3.42-3.90 (13H, m, containing 3H, s, at 3.80 ppm), 3.99 (1H, dd,
 15 J=6.6, 12.4 Hz), 4.19 (1H, m), 4.39, 4.44 (2H, AB-q, J=11.0 Hz), 4.69, 4.74 (2H,
 AB-q, J=12.1 Hz), 4.85 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.19-5.32 (3H, m, containing NH),
 5.84-5.94 (1H, m), 6.86-6.89 (2H, m), 7.24-7.27 (2H, m).
 MS (FAB, positive) m/z, 692 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.
 HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{Cl}_3\text{NO}_9\text{Na}$: 692.2141; found: 692.2123.

20

参考例 34

(1-プロペニル) 6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-3-O-
 [(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ) デシル]-2-(2, 2, 2-トリク
 ロロエトキシカルボニルアミノ) - α - D - グルコピラノシド
 25 (1, 5-シクロオクタジエン) ビス (メチルジフェニルホスフィン) イリジウム
 ヘキサフルオロホスフェート (365 mg, 0.432 mmol) をテトラヒドロフ
 ラン (40 mL) に溶解し、水素置換を行いイリジウム錯体を活性化して、赤色溶液
 が透明になったのち、反応系を完全に窒素置換した。この溶液に参考例 33 で得られ
 たアリル 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)

デシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノシド (5.78 g, 8.61 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。この溶液を減圧下濃縮し、得られた混合物を塩化メチレン (45 mL) に溶解し、0℃でピリジン (1.2 mL, 14.8 mmol)、クロロギ酸アリルエステル (1.4 mL, 13.2 mmol) を加えて、1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、塩化メチレンで抽出を行い、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 7:3) で精製を行い、標記目的化合物 (5.85 g, 収率90%) を得た。

- 10 IR ν_{\max} (CHCl₃) 3605, 3436, 2956, 2930, 2859, 1745, 1678 cm⁻¹.
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.26-1.64 (15H, m), 1.78-1.81 (2H, m), 3.34 (1H, d, J=2.2 Hz, OH), 3.42-3.56 (3H, m), 3.72-3.98 (7H, m, containing 3H, s, at 3.80 ppm), 4.33-4.46 (4H, m), 4.63-4.77 (4H, m), 5.03 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.12-5.21 (2H, m, containing NH), 5.26-5.40 (2H, m), 5.95 (1H, m), 6.14 (1H, dd, J=1.5, 12.5 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.25-7.27 (2H, m).
 15 MS (FAB, positive) m/z, 776 (M+Na)⁺, 754 (M+H)⁺.
 HRMS (ESI, positive), calcd. for C₃₄H₅₀Cl₃NO₁₁Na: 776.2355; found: 776.2318.

参考例 35

- 20 (1-プロペニル) 6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ) デシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノシド

- 参考例 34 で得られた (1-プロペニル) 6-O-アリルオキシカルボニル-2-
 25 -デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ) デシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノシド (5.70 g, 7.55 mmol) について、参考例 24 に記載した方法と同様の操作を行い、標記目的化合物 (5.60 g, 収率81%) を得た。

IR ν_{\max} (CHCl₃) 3435, 2956, 2931, 2859, 1746, 1678, 1661, 1651, 1613 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.22-1.64 (15H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 3.46 (1H, m), 3.58-3.75 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.87-4.01 (3H, m), 4.34-4.50 (5H, m), 4.55-4.74 (8H, m), 5.05 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.14-5.38 (8H, m, containing NH), 5.87-5.98 (3H, m), 6.13 (1H, dd, J=2.2, 12.5 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS (FAB, positive) m/z, 936 (M+Na)⁺, 914 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for C₄₀H₅₉Cl₃NO₁₄PNa: 936.2636; found: 936.2639.

参考例 3 6

6-*O*-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-*O*-ジアリルホスホノ-3-*O*-[(*R*)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-D-グルコピラノース

参考例 3 5 で得られた (1-プロペニル) 6-*O*-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-*O*-ジアリルホスホノ-3-*O*-[(*R*)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-α-D-グルコピラノシド (5.55 g, 5.71 mmol) について、参考例 2 5 に記載した方法と同様の操作を行い、標記目的化合物 (4.60 g, 収率 92%) を得た。

IR ν_{max} (CHCl₃) 3691, 3600, 3435, 2955, 2932, 2858, 1747, 1611 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.26-1.55 (12H, m), 1.77-1.81 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.53 (1H, brs, OH), 3.62-3.71 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.86-3.91 (2H, m), 4.16 (1H, m), 4.29-4.43 (4H, m), 4.51-4.63 (8H, m), 4.72 (1H, AB-q, J=11.7 Hz), 5.22-5.38 (8H, m, containing NH), 5.88-5.97 (3H, m), 6.86 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS (FAB, positive) m/z, 896 (M+Na)⁺, 874 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for C₃₇H₅₅Cl₃NO₁₄PNa: 896.2320; found: 896.2349.

参考例 3 7

(アリルオキシカルボニル) メチル 6-*O*-[6-*O*-アリルオキシカルボニル

−2−デオキシ−4−O−ジアリルホスホノ−3−O−[(R)−3−(4−メトキシベンジル)デシル]−2−(2, 2, 2−トリクロロエトキシカルボニルアミノ)−β−D−グルコピラノシル]−3−O−ドデシル−2−O−テトラデシル−α−D−グルコピラノシド

- 5 参考例 36 で得られた 6−O−アリルオキシカルボニル−2−デオキシ−4−O−ジアリルホスホノ−3−O−[(R)−3−(4−メトキシベンジルオキシ)デシル]−2−(2, 2, 2−トリクロロエトキシカルボニルアミノ)−D−グルコピラノース (600 mg、0.686 mmol) について、参考例 26 に記載した方法と同様の操作を行い、標記目的化合物 (465 mg、収率 59%) を得た。

- 10 IR ν_{\max} (film) 3457, 3303, 3083, 3021, 2953, 2925, 2855, 1746, 1651 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (9H, t, $J=6.8$ Hz), 1.25–1.64 (56H, m), 1.74–1.82 (2H, m), 2.52 (1H, d, $J=2.9$ Hz, OH), 3.25 (1H, m), 3.30 (1H, dd, $J=3.9, 9.8$ Hz), 3.39–3.47 (3H, m), 3.53 (1H, t, $J=9.8, 8.8$ Hz), 3.60–3.78 (7H, m), 3.80 (3H, s), 3.83–3.93 (2H, m), 4.04 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 4.25 (1H, m), 4.32 (1H, m), 4.17,
 15 4.32 (2H, AB-q, $J=16.6$ Hz), 4.37, 4.43 (2H, AB-q, $J=11.7$ Hz), 4.54–4.66 (1H, m), 4.78 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 5.10 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 5.22–5.38 (9H, m, containing NH), 5.86–5.97 (4H, m), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=7.8$ Hz).
 MS (FAB, positive) m/z , 1520 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
 HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{74}\text{H}_{123}\text{Cl}_3\text{NO}_{21}\text{PNa}$: 1520.7291; found: 1520.7297.

20

参考例 38

- (アリルオキシカルボニル) メチル 6−O−[6−O−アリルオキシカルボニル−2−デオキシ−4−O−ジアリルホスホノ−3−O−[(R)−3−(4−メトキシベンジル)デシル]−2−[(Z)−11−オクタデセノイルアミノ]−β−D−グルコピラノシル]−3−O−ドデシル−2−O−テトラデシル−α−D−グルコピラノシド

参考例 37 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6−O−[6−O−アリルオキシカルボニル−2−デオキシ−4−O−ジアリルホスホノ−3−O−[(R)−3−(4−メトキシベンジル)デシル]−2−(2, 2, 2−トリクロロエトキシ

カルボニルアミノ) - β -D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル- α -D-グルコピラノシド (400 mg、0.267 mmol) について、参考例 27 に記載した方法と同様の操作を行い、標記目的化合物 (176 mg、収率 42%) を得た。

- 5 IR ν_{\max} (film) 3430, 3331, 3085, 3000, 2922, 2854, 1746, 1680, 1650 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (12H, t, $J=6.8$ Hz), 1.25-1.86 (80H, m), 1.99-2.12 (6H, m), 2.90 (1H, d, $J=2.9$ Hz, OH), 3.12 (1H, m), 3.28 (1H, dd, $J=3.9, 9.8$ Hz), 3.37-3.54 (4H, m), 3.64-3.88 (11H, m, containing 3H, s, at 3.79 ppm), 3.94-4.03 (2H, m), 4.23 (1H, m), 4.15, 4.31 (2H, AB-q, $J=16.6$ Hz), 4.32 (1H, m), 4.39, 10 4.43 (2H, AB-q, $J=11.7$ Hz), 4.53-4.67 (9H, m), 5.10 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 5.16 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.21-5.37 (10H, m), 5.86-5.97 (5H, m, containing NH), 6.87 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.8$ Hz).
 MS (FAB, positive) m/z , 1610 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
 HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{89}\text{H}_{154}\text{NO}_{20}\text{PNa}$: 1611.0718; found: 1611.0747.

15

参考例 39

(アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-ヒドロキシデシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]- β -D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル- α -D-グルコピラノシド

20

- 参考例 38 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[6-O-アリルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジル) デシル]-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]- β -D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-
 25 α -D-グルコピラノシド (170 mg、0.107 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、水 (0.5 mL)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (29 mg、0.129 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。この反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラム

クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、5：4）で精製を行い、標記目的化合物（121mg、収率77%）を得た。

IR ν_{\max} (film) 3473, 3354, 3085, 3006, 2955, 2922, 2852 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (12H, t, $J=6.8$ Hz), 1.25-1.74 (80H, m), 1.99-2.03
 5 (4H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.85 (1H, d, $J=3.9$ Hz, OH), 2.96 (1H, d, $J=2.9$ Hz, OH), 3.29 (1H, dd, $J=3.9, 9.8$ Hz), 3.34-3.49 (3H, m), 3.53 (1H, t, $J=8.8, 9.8$ Hz), 3.63-3.89 (9H, m), 3.97-4.04 (2H, m), 4.26-4.32 (2H, m), 4.15, 4.31 (2H, AB-q, $J=16.6$ Hz), 4.51-4.67 (9H, m), 5.07 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.09 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 5.24-5.38 (10H, m), 5.86-5.97 (4H, m), 6.01 (1H, d, $J=7.8$ Hz, NH).

10 MS (FAB, positive) m/z , 1490 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{81}\text{H}_{146}\text{NO}_{19}\text{PNa}$: 1491.0111; found: 1491.0084.

参考例 40

アリル 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ) デシル]-6-O-(p-トルエンスルホニルオキシ)-2-トリフルオロアセチル
 15 アミノ- α -D-グルコピラノシド

参考例 32 で得られたアリル 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ) デシル]-2-トリフルオロアセチルアミノ- α -D-グルコピラノシド (7.10g, 12.0mmol) をピリジン (60mL) に溶解し、p
 20 -トルエンスルホニルクロリド (2.75g, 14.4mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (150mg, 1.23mmol) を加えて、室温で5時間攪拌した。この反応液に1M塩酸水溶液を加えて、塩化メチレンで抽出操作を5回行い、有機層を飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、7：3）で精製を行い、
 25 標記目的化合物 (8.41g、収率94%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3559, 3334, 3097, 3056, 3009, 2958, 2931, 2860, 1704 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26-1.79 (14H, m), 3.35 (1H, d, $J=2.9$ Hz, OH), 3.40 (3H, s), 3.46-3.55 (2H, m), 3.57-3.64 (3H, m), 3.71-3.76 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.00 (1H, dd, $J=6.6, 13.2$ Hz), 4.15-4.22 (2H,

m), 4.38, 4.43 (2H, AB-q, $J=11.0$ Hz), 4.87 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 5.23-5.31 (2H, m), 5.87 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=8.8$ Hz, NH), 6.85-6.89 (2H, m), 7.23-7.26 (2H, m).

MS (FAB, positive) m/z , 768 ($M+Na$)⁺.

5 HRMS (ESI, positive), calcd. for $C_{36}H_{50}F_3NO_{10}SNa$: 768.3005; found: 768.3006.

参考例 4 1

アリル 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-6-O-メチル-2-トリフルオロアセチルアミノ- α -D-グルコピラ
10 ノシド

参考例 4 0 で得られたアリル 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-6-O-(p-トルエンシルホニルオキシ)-2-トリフルオロアセチルアミノ- α -D-グルコピラノシド (8.35 g, 11.2 mmol) をジメチルホルムアミド (40 mL) に溶解し、25%ナトリウムメトキシ
15 ド/メタノール溶液 (7.5 mL, 34.7 mmol) を加えて、85℃で1時間攪拌した。この反応液を0℃まで冷却して、1M塩酸水溶液を加えて30分間攪拌したのち、酢酸エチルで3回抽出操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:2)で精製を行い、標記目的化合物 5.88 g、収率 87%
20 を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3457, 3306, 3093, 3037, 2930, 2878, 2858, 1702, 1669, 1647 cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26-1.79 (14H, m), 3.35 (1H, d, $J=2.9$ Hz, OH), 3.40 (3H, s), 3.46-3.55 (2H, m), 3.57-3.64 (3H, m), 3.71-3.76 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.00 (1H, dd, $J=6.6, 13.2$ Hz), 4.15-4.22 (2H, m), 4.38, 4.43 (2H, AB-q, $J=11.0$ Hz), 4.87 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 5.23-5.31 (2H, m), 5.87 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=8.8$ Hz, NH), 6.85-6.89 (2H, m), 7.23-7.26 (2H, m).
25

MS (FAB, positive) m/z , 628 ($M+Na$)⁺, 606 ($M+H$)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $C_{30}H_{46}F_3NO_8Na$: 628.3075; found: 628.3069.

参考例 4 2

アリル 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-6-O-メチル-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノシド

参考例 4 1 で得られたアリル 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-6-O-メチル-2-トリフルオロアセチルアミノ- α -D-グルコピラノシド (5.80 g、9.58 mmol) について、参考例 3 3 に記載した方法と同様の操作を行い、標記目的化合物 (6.15 g、収率 94%) を得た。

IR ν_{\max} (CHCl₃) 3608, 3436, 2954, 2930, 2873, 2859, 1742, 1648, 1613 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.26-1.60 (12H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 3.23 (1H, d, J=2.0 Hz, OH), 3.40 (3H, s), 3.44 (1H, t, J=9.8, 8.8 Hz), 3.49-3.61 (4H, m), 3.70-3.74 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 (1H, m), 3.90 (1H, td, J=3.9, 9.8 Hz), 3.99 (1H, dd, J=6.8, 12.7 Hz), 4.19 (1H, dd, J=4.9, 12.7 Hz), 4.40, 4.44 (2H, AB-q, J=11.7 Hz), 4.68, 4.73 (2H, AB-q, J=11.7 Hz), 4.86 (1H, d, J=3.9 Hz), 5.18-5.31 (3H, m, containing NH), 5.90 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS (ESI, positive) m/z, 706 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for C₃₁H₄₈Cl₃NO₉Na: 706.2289; found: 706.2299.

参考例 4 3

(1-プロペニル) 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-6-O-メチル-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノシド

(1, 5-シクロオクタジエン) ビス (メチルジフェニルホスフィン) イリジウムヘキサフルオロホスフェート (381 mg、0.450 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、水素置換を行いイリジウム錯体を活性化して、赤色溶液が透明になったのち、反応系を完全に窒素置換した。この溶液に参考例 4 2 で得られ

たアリル 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-6-O-メチル-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノシド (6.12 g, 8.93 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、得られた粗製物をシリカゲルカラム
 5 クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 3: 2) で精製して、標記目的化合物 (5.70 g, 収率93%) を得た。

IR ν_{\max} (CHCl₃) 3608, 3436, 2954, 2929, 2872, 2859, 1741, 1679, 1661 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.89 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.24-1.64 (15H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 3.28 (1H, d, J=2.0 Hz, OH), 3.39 (3H, s), 3.45 (1H, t, J=9.8 Hz),
 10 3.49-3.65 (4H, m), 3.69-3.86 (6H, m, containing 3H, s, at 3.80 ppm), 3.91 (1H, td, J=3.9, 9.8 Hz), 4.40, 4.45 (2H, AB-q, J=11.7 Hz), 4.65, 4.75 (2H, AB-q, J=12.7 Hz), 5.04 (1H, d, J=3.9 Hz), 5.14-5.20 (2H, m, containing NH), 6.16 (1H, dd, J=2.0, 12.7 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS (FAB, positive) m/z, 706 (M+Na)⁺.

15 HRMS (ESI, positive), calcd. for C₃₁H₄₃Cl₃NO₉Na: 706.2287; found: 706.2307.

参考例 4 4

(1-プロペニル) 2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-6-O-メチル-2-(2, 2,
 20 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノシド

参考例 4 3 で得られた (1-プロペニル) 2-デオキシ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-6-O-メチル-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノシド (5.57 g, 8.13 mmol) について、参考例 2 4 に記載した方法と同様の操作を行い、標記
 25 目的化合物 (6.10 g, 収率89%) を得た。

IR ν_{\max} (CHCl₃) 3435, 3088, 2954, 2931, 2873, 2859, 1744, 1678, 1661, 1613 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.23-1.64 (15H, m), 1.78-1.82 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.45 (1H, m), 3.59-3.74 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.81 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.97 (1H, td, J=9.8, 3.9 Hz), 4.38, 4.41 (2H, AB-q, J=10.7

Hz), 4.44 (1H, q, J=9.8 Hz), 4.54-4.62 (5H, m), 4.69 (1H, AB-q, J=12.7 Hz), 5.08 (1H, d, J=3.9 Hz), 5.15-5.39 (6H, m, containing NH), 5.89-5.99 (2H, m), 6.16 (1H, d, J=10.7 Hz), 6.86 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS (FAB, positive) m/z, 866 (M+Na)⁺.

5 HRMS (ESI, positive), calcd. for C₃₇H₅₇Cl₃NO₁₂PNa: 866.2585; found: 866.2563.

参考例 4 5

2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-6-O-メチル-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-D-グルコピラノース

10

参考例 4 4 で得られた (1-プロペニル) 2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)デシル]-6-O-メチル-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-α-D-グルコピラノシド (6.05 g, 7.16 mmol) について、参考例 2 5 に記載した方法

15

と同様の操作を行い、標記目的化合物 (5.28 g, 収率 92%) を得た。

IR ν_{max} (CHCl₃) 3599, 3435, 3088, 2954, 2932, 2873, 2858, 1743, 1651, 1613 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.26-1.53 (12H, m), 1.76-1.81 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.54-3.73 (5H, m), 3.80 (3H, s), 3.86-3.92 (2H, m), 4.10 (1H, m), 4.29 (1H, q, J=9.5 Hz), 4.37, 4.41 (2H, AB-q, J=11.0 Hz),

20

4.54-4.59 (5H, m), 4.71 (1H, AB-q, J=12.5 Hz), 5.22-5.39 (6H, m, containing NH), 5.88-5.98 (2H, m), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS (FAB, positive) m/z, 826 (M+Na)⁺, 804 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for C₃₄H₅₃Cl₃NO₁₂PNa: 826.2238; found: 826.2255.

25 参考例 4 6

(アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジル)デシル]-6-O-メチル-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド

参考例 4 5 で得られた 2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジルオキシ) デシル]-6-O-メチル-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-D-グルコピラノース (560 mg、0.696 mmol) について、参考例 2 6 に記載した方法と同様の操作を行い、標記目的化合物 (376 mg、収率 58%) を得た。

IR ν_{\max} (CHCl₃) 3449, 2928, 2855, 1748, 1612 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (9H, t, J=6.8 Hz), 1.25-1.63 (56H, m), 1.76-1.81 (2H, m), 2.66 (1H, d, J=2.9 Hz, OH), 3.29 (1H, m), 3.30 (1H, dd, J=3.9, 9.8 Hz), 3.39 (3H, s), 3.40-3.48 (3H, m), 3.51-3.56 (2H, m), 3.61-3.66 (2H, m), 3.68-3.92 (9H, m, containing 3H, s, at 3.80 ppm), 4.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 4.28 (1H, m), 4.17, 4.32 (2H, AB-q, J=16.6 Hz), 4.37, 4.43 (2H, AB-q, J=11.7 Hz), 4.54-4.67 (8H, m), 4.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.09 (1H, d, J=2.9 Hz), 5.22-5.38 (7H, m, containing NH), 5.86-5.96 (3H, m), 6.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS (FAB, positive) m/z, 1450 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for C₇₁H₁₂₁Cl₃NO₁₉PNa: 1450.7248; found: 1450.7279.

参考例 4 7

(アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジル) デシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]- β -D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル- α -D-グルコピラノシド

参考例 4 6 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジル) デシル]-6-O-メチル-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- β -D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル- α -D-グルコピラノシド (350 mg、0.245 mmol) について、参考例 2 7 に記載した方法と同様の操作を行い、標記目的化合物 (162 mg、収率 44%) を得た。

IR ν_{\max} (CHCl₃) 3453, 2928, 2855, 1753, 1670, 1612 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (12H, t, J=6.9 Hz), 1.25-1.84 (80H, m), 1.99-2.13 (6H, m), 3.05 (1H, d, J=2.9 Hz, OH), 3.17 (1H, m), 3.28 (1H, dd, J=3.9, 9.8 Hz), 3.32-3.78 (16H, m, containing 3H, s, at 3.38 ppm), 3.79 (3H, s), 3.85 (1H, m),
 5 3.95 (1H, t, J=9.8, 8.8 Hz), 4.02 (1H, dd, J=2.0, 11.7 Hz), 4.26 (1H, m), 4.15, 4.31 (2H, AB-q, J=16.6 Hz), 4.39, 4.43 (2H, AB-q, J=11.7 Hz), 4.54-4.67 (6H, m), 5.09 (1H, d, J=2.9 Hz), 5.11 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.22-5.39 (8H, m), 5.82 (1H, d, J=6.8 Hz, NH), 5.86-5.96 (3H, m), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz).

10 MS (FAB, positive) m/z, 1540 (M+Na)⁺, 1518 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for C₈₆H₁₅₂Cl₃NO₁₈PNa: 1541.0650; found: 1541.0659.

参考例 48

(アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリル
 15 ホスホノ-3-O-[(R)-3-ヒドロキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-
 -11-オクタデセノイルアミノ]- β -D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-
 ル-2-O-テトラデシル- α -D-グルコピラノシド

参考例 47 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-(4-メトキシベンジル)
 20 デシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイルアミノ]- β -D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル- α -D-グルコピラノシド (150 mg、0.099 mmol) について、参考例 39 に記載した方法と同様の操作を行い、標記目的化合物 (100 mg、収率 72%) を得た。

IR ν_{\max} (film) 3424, 3324, 3088, 2924, 2854, 1757, 1683, 1633 cm⁻¹.

25 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (12H, t, J=6.9 Hz), 1.25-1.73 (80H, m), 1.99-2.02 (4H, m), 2.15-2.26 (2H, m), 2.99 (1H, s, OH), 3.02 (1H, brs, OH), 3.28 (1H, dd, J=3.9, 9.8 Hz), 3.38 (3H, s), 3.40-3.91 (15H, m), 3.95 (1H, t, J=9.8, 8.8 Hz), 4.02 (1H, dd, J=2.0, 10.7 Hz), 4.15, 4.32 (2H, AB-q, J=16.6 Hz), 4.34 (1H, m), 4.54-4.68 (6H, m), 5.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.09 (1H, d, J=3.9 Hz), 5.24-5.39

(8H, m), 5.86-5.98 (4H, m, containing NH).

MS (FAB, positive) m/z , 1420 ($M+Na$)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $C_{78}H_{144}Cl_3NO_{17}PNa$: 1421.0072; found: 1421.0079.

5 参考例 49

アリル 4,6- α -ベンジリデン-2,3- α -ジドデシル- α -D-グルコピ
ラノシド

水素化ナトリウム (0.39 g, 60%油性, 9.75 mmol) のジメチルホル
ムアミド (10 mL) 溶液に、アリル 4,6- α -ベンジリデン- α -D-グルコ
10 ピラノシド (Carbohydr. Res., 254, 43-60 (1994)、公
知化合物) (0.99 g, 3.21 mmol) のジメチルホルムアミド (10 mL)
溶液を加えて30分間攪拌した。この溶液に、ブロモドデカン (1.7 mL、7.0
9 mmol) を加えて、50℃で4時間攪拌した。水を加えて反応を止め、ジエチル
エーテルで2回抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄したのち、硫酸ナト
15 リウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン:酢酸エチル、10:1) にて精製を行い、標記目的化合物 (1.14 g、
収率55%) を得た。

IR ν_{max} (KBr) 1467, 1368, 1096 cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.88 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.22-1.27 (36H, m), 1.52-1.62
20 (4H, m), 3.36 (1H, dd, $J=3.7, 9.5$ Hz), 3.50 (1H, t, $J=9.2$ Hz), 3.60-3.66 (2H,
m), 3.68-3.89 (5H, m), 4.09 (1H, dd, $J=7.0, 12.8$ Hz), 4.21 (1H, dd, $J=4.8, 12.8$
Hz), 4.26 (1H, dd, $J=5.1, 10.3$ Hz), 4.96 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 5.23 (1H, d, $J=10.3$
Hz), 5.33 (1H, dd, $J=1.5, 16.8$ Hz), 5.54 (1H, s), 5.90-5.95 (1H, m), 7.34-7.39
(3H, m), 7.48-7.50 (2H, m).

25 MS (FAB, positive) m/z , 645 ($M+H$)⁺, 683 ($M+K$)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $C_{40}H_{68}O_6Na$: 667.4914; found: 667.4902.

Anal. Calcd for $C_{40}H_{68}O_6$: C, 74.49; H, 10.63. Found: C, 74.28; H, 10.88.

参考例 50

アリルオキシカルボニルメチル 4,6-*O*-ベンジリデン-2,3-*O*-ジドデシル- α -D-グルコピラノシド.

上記参考例 49 で得られたアリル 4,6-*O*-ベンジリデン-2,3-*O*-ジドデシル- α -D-グルコピラノシド (1.23 g, 1.91 mmol) の MeCN-CCl₄-H₂O (2:2:3, 35 ml) 溶液に、NaIO₄ (2.0 g) と RuCl₃ · xH₂O (20 mg) を加えた。室温で 18 時間攪拌した後、セライトでろ過した。ろ液に、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液、1M 塩酸を順次加え攪拌し、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過し濃縮してカルボン酸を得た。このカルボン酸をジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、塩基としてトリエチルアミン (1.3 ml, 9.32 mmol) を使用し臭化アリル (0.8 ml, 9.46 mmol) と 13 時間室温で反応させた。0℃ にして水を加えて反応を止め、ジエチルエーテルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、5:1) にて精製を行い、標記目的化合物 (753 mg、収率 56%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 1736, 1097 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.20-1.40 (36H, m), 1.52-1.66 (4H, m), 3.39 (1H, dd, J=5.9, 9.5 Hz), 3.51 (1H, t, J=9.2 Hz), 3.56-3.62 (2H, m), 3.67-3.82 (5H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 4.21, 4.35 (2H, AB-q, J=16.8 Hz), 4.24 (1H, dd, J=5.1, 10.3 Hz), 4.63-4.67 (2H, m), 5.13 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.26 (1H, dd, J=1.5, 10.3 Hz), 5.33 (1H, dd, J=1.5, 17.6 Hz), 5.53 (1H, s), 5.88-5.95 (1H, m), 7.33-7.39 (3H, m), 7.47-7.50 (2H, m).

MS (FAB, positive) m/z, 703 (M+H)⁺, 725 (M+Na)⁺, 741 (M+K)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for C₄₂H₇₀O₈Na: 725.4968; found: 725.4954.

Anal. Calcd for C₄₂H₇₀O₈: C, 71.76; H, 10.04. Found: C, 71.47; H, 9.88.

25

参考例 51

アリルオキシカルボニルメチル 2,3-*O*-ジドデシル- α -D-グルコピラノシド

上記参考例 50 で得られたアリルオキシカルボニルメチル 4,6-*O*-ベンジリ

- デン-2, 3-ジドデシル- α -D-グルコピラノシド (746 mg, 1.06 mmol) の THF-MeOH (1:1, 30 ml) 溶液に、p-TsOH \cdot H₂O (20 mg) を加え 50℃ で 1 時間攪拌した。pH7 リン酸緩衝液で反応を停止し、溶液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、2:1) にて精製を行い、標記目的化合物 (544 mg, 収率 83%) を得た。
- IR ν_{\max} (KBr) 3447, 1752, 1467, 1086 cm^{-1} .
- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J=6.2 Hz), 1.21-1.40 (36H, m), 1.54-1.77 (4H, m), 2.08 (1H, broad s, OH), 2.63 (1H, broad s, OH), 3.33 (1H, ddd, J=1.5, 3.7, 9.5 Hz), 3.45-3.54 (2H, m), 3.57-3.66 (2H, m), 3.72-3.85 (4H, m), 3.92-3.98 (1H, m), 4.21 (1H, dAB-q, J_d=1.5, J_{AB-q}=16.8 Hz), 4.35 (1H, AB-q, J=16.8 Hz), 4.60-4.69 (2H, m), 5.14 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.26 (1H, dd, J=1.5, 10.2 Hz), 5.33 (1H, dt, J_t=1.5, J_d=16.8 Hz), 5.86-5.96 (1H, m).
- MS (FAB, positive) m/z, 637 (M+Na)⁺, 653 (M+K)⁺.
- HRMS (ESI, positive), calcd. for C₃₅H₆₆O₈Na: 637.4655; found: 637.4642.

参考例 5 2

- (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- β -D-グルコピラノシル]-2, 3-ジドデシル- α -D-グルコピラノシド
- トリクロロイミドイル 2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-D-グルコピラノシド (363 mg, 0.519 mmol) (米国特許第 5,935,938 号公報記載の方法により合成) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、参考例 5 1 で得られたアリルオキシカルボニルメチル 2, 3-ジドデシル- α -D-グルコピラノシド (223 mg, 0.363 mmol) とモレキュラーシーブ 4A (370 mg) を加え、0℃ に冷却した後 TMSOTf (10 μ l, 0.00553 mmol) を加える。1 時間後、pH7 リン酸緩衝液で反応を停止させ、溶液を

セライトを用いてろ過した。ろ液を塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、3：2～1：1）で精製を行い、標記目的化合物（268 mg、収率40%）を得た。

- 5 IR ν_{\max} (film) 1749, 1547, 1465, 1094, 1023 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (9H, t, $J=6.6$ Hz), 1.24–1.42 (46H, m), 1.52–1.62 (6H, m), 1.65–1.79 (2H, m), 2.69 (1H, d, $J=2.9$ Hz, OH), 3.28 (3H, s), 3.28–3.32 (3H, m), 3.39 (3H, s), 3.40–3.47 (2H, m), 3.48–3.67 (4H, m), 3.68–3.84 (7H, m), 3.87–3.93 (1H, m), 4.07 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 4.17 (1H, AB-q, $J=16.8$ Hz), 4.29 (1H, q, $J=9.5$ Hz), 4.32 (1H, AB-q, $J=16.8$ Hz), 4.55–4.60 (4H, m), 4.61–4.66 (2H, m), 4.74 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 4.77 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 4.89 (1H, broad s), 5.09 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 5.23–5.39 (6H, m), 5.64 (1H, broad s, NH), 5.87–5.98 (3H, m).
 10 MS (FAB, positive) m/z , 1316 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 1332 ($\text{M}+\text{K}$)⁺.
 HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{62}\text{H}_{111}\text{Cl}_3\text{NO}_{18}\text{PNa}$: 1316.6502; found: 1316.6502.
 15 Anal. Calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{111}\text{Cl}_3\text{NO}_{18}\text{P}$: C, 57.46; H, 8.63; N, 1.08; P, 2.39; Cl, 8.21. Found: C, 57.26; H, 8.22; N, 1.17; P, 2.16; Cl, 8.35.

参考例 5 3

- (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリル
 20 ホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-
 -11-オクタデセノイルアミノ]- β -D-グルコピラノシル]-2,3-O-ジド
 デシル- α -D-グルコピラノシド

- 参考例 5 2 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキ
 シ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-
 25 メチル-2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- β -D-グル
 コピラノシル]-2,3-O-ジドデシル- α -D-グルコピラノシド (248 mg、
 0.192 mmol) のテトラヒドロフラン (9 mL) 溶液に、亜鉛粉末 (252 mg、
 3.85 mmol)、酢酸 (1 mL) を加えて、室温で 18 時間攪拌した。亜鉛
 粉末を濾別後、減圧下濃縮して得られた残さを酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過したのち、減圧下溶媒を留去して得られた粗アミンを塩化メチレン(5 mL)に溶解し、(Z)-11-オクタデセン酸(66.0 mg、0.234 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチル-アミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(59.0 mg、0.308 mmol)を加えて室温で18時間攪拌した。この溶液を塩化メチレンで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:1)で精製を行い、標記目的化合物(163 mg、収率61%)を得た。

IR ν_{\max} (film) 1748, 1665, 1561, 1465, 1095, 1026 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (12H, t, $J=6.3$ Hz), 1.25-1.40 (68H, m), 1.47-1.70 (7H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 1.99-2.02 (4H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 2.30-2.34 (1H, m), 3.20-3.31 (6H, m, containing 3H, s, at 3.28 ppm), 3.38 (3H, s), 3.42-3.49 (2H, m), 3.53 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 3.58-3.87 (10H, m), 3.93 (1H, t, $J=9.3$ Hz), 4.04 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 4.15 (1H, AB-q, $J=16.6$ Hz), 4.26 (1H, q, $J=8.8$ Hz), 4.31 (1H, AB-q, $J=16.6$ Hz), 4.54-4.67 (6H, m), 5.09 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 5.16 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.24-5.27 (3H, m), 5.30-5.39 (5H, m), 5.86-5.98 (3H, m), 6.07 (1H, d, $J=6.8$ Hz, NH).

MS (FAB, positive) m/z , 1406 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 1422 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{77}\text{H}_{142}\text{NO}_{17}\text{PNa}$: 1406.9913; found: 1406.9938.

参考例 5 4

(アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリル
ホスホノ-3-O-[(R) -3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(E)
-11-オクタデセノイルアミノ]- β -D-グルコピラノシル]-2,3-O-ジド
デシル- α -D-グルコピラノシド

参考例 5 2 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R) -3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- β -D-グルコピラノシル]-2,3-O-ジドデシル- α -D-グルコピラノシド(120 mg、

0.0929 mmol) を、上記参考例 53 と同様に処理することによって、粗アミンを調製した。一方、(E)-11-オクタデセン酸 (40.8 mg、0.144 mmol) を塩化メチレン (1 mL) に溶解し、オギザリルクロリド (16 μ l、0.183 mmol) とジメチルホルムアミド (1 滴) を加えて、室温で 30 分間撹拌した。溶媒を減圧下留去して酸クロリドを調製した。先に得た粗アミンを THF (2 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) の混合溶媒に溶解し、これに調整した酸クロリドの THF (1 mL) 溶液を加えた。4 時間室温で撹拌後、pH7 リン酸緩衝液を加え反応を停止した。得られた溶液を酢酸エチルで 2 回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル、1 : 1 ~ 1 : 2) で精製を行い、標記目的化合物 (39.0 mg、収率 30%) を得た。

IR ν_{\max} (film) 3292, 1756, 1730, 1713, 1470, 1094, 1025 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (12H, t, $J=6.8$ Hz), 1.23-1.42 (68H, m), 1.47-1.80 (8H, m), 1.94-1.97 (4H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 2.34 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 3.21-3.30 (6H, m, containing 3H, s, at 3.28 ppm), 3.38 (3H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.54 (1H, t, $J=9.8$ Hz), 3.58-3.87 (10H, m), 3.96 (1H, t, $J=9.3$ Hz), 4.04 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 4.15 (1H, AB-q, $J=16.6$ Hz), 4.23-4.30 (1H, m), 4.30 (1H, AB-q, $J=16.6$ Hz), 4.54-4.59 (4H, m), 4.61-4.65 (2H, m), 5.09 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 5.14 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.23-5.27 (3H, m), 5.30-5.35 (2H, m), 5.37-5.39 (3H, m), 5.89-5.95 (3H, m), 6.14 (1H, d, $J=6.8$ Hz, NH).

MS (FAB, positive) m/z , 1406 ($M+\text{Na}$) $^+$, 1422 ($M+\text{K}$) $^+$.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{77}\text{H}_{142}\text{NO}_{17}\text{PNa}$: 1406.9913; found: 1406.9935.

参考例 55

(アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリル
ホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(Z)-
9-オクタデセノイルアミノ]- β -D-グルコピラノシル]-2,3-O-ジドデ
シル- α -D-グルコピラノシド

参考例 52 で得られた (アリルオキシカルボニル) メチル 6-O-[2-デオキ

シー４－Ｏ－ジアリルホスホノ－３－Ｏ－〔（Ｒ）－３－メトキシデシル〕－６－Ｏ－
 メチル－２－（２，２，２－トリクロロエトキシカルボニルアミノ）－β－Ｄ－グル
 コピラノシル〕－２，３－Ｏ－ジドデシル－α－Ｄ－グルコピラノシド（２０１ｍｇ、
 ０．１５５ｍｍｏｌ）を、上記参考例５３と同様に処理することによって、粗アミン
 ５ を調製した。一方、（Ｚ）－９－オクタデセン酸（６６．５ｍｇ、０．２３５ｍｍｏ
 ｌ）を塩化メチレン（２ｍＬ）に溶解し、オギザリルクロリド（２７μｌ、０．３１
 ０ｍｍｏｌ）とジメチルホルムアミド（１滴）を加えて、室温で３０分間攪拌した。
 溶媒を減圧下留去して酸クロリドを調製した。先に得た粗アミンをTHF（３ｍｌ）と
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、これに調整した酸ク
 １０ ロリドのTHF（１ｍｌ）溶液を加えた。２時間室温で攪拌後、溶液を酢酸エチルで希
 釈し、水を加えた。得られた溶液を酢酸エチルで２回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、
 硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフ
 ィー（ヘキサン：酢酸エチル、３：２～１：１）で精製を行い、標記目的化合物（９
 ０．０ｍｇ、収率４２％）を得た。

１５ IR ν_{\max} (film) 3297, 1748, 1665, 1558, 1465, 1095, 1024 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (12H, t, $J=6.8$ Hz), 1.25-1.41 (68H, m), 1.46-1.81
 (8H, m), 1.98-2.02 (4H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 3.21-3.30 (6H, m, containing 3H,
 s, at 3.28 ppm), 3.38 (3H, s), 3.43-3.48 (2H, m), 3.53 (1H, t, $J=9.3$ Hz),
 3.58-3.86 (10H, m), 3.93 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 4.04 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 4.15 (1H,
 ２０ AB-q, $J=16.6$ Hz), 4.26 (1H, q, $J=8.8$ Hz), 4.30 (1H, AB-q, $J=16.6$ Hz), 4.54-4.60
 (4H, m), 4.61-4.64 (2H, m), 5.09 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 5.15 (1H, d, $J=7.8$ Hz),
 5.23-5.27 (3H, m), 5.30-5.38 (5H, m), 5.86-5.97 (3H, m), 6.06 (1H, d, $J=6.8$ Hz,
 NH).

MS (FAB, positive) m/z , 1384 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1406 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 1422 ($\text{M}+\text{K}$)⁺.

２５ HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{77}\text{H}_{142}\text{NO}_{17}\text{PNa}$: 1406.9913; found: 1406.9926.

参考例 5 6

（アリルオキシカルボニル）メチル ６－Ｏ－〔２－デオキシ－４－Ｏ－ジアリル
 ホスホノ－３－Ｏ－〔（Ｒ）－３－メトキシデシル〕－６－Ｏ－メチル－２－〔９－オ

クタデシノイルアミノ]-β-D-グルコピラノシル]-2,3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド

参考例52で得られた(アリルオキシカルボニル)メチル 6-O-[2-デオキシ-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-
 5 メチル-2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-β-D-グルコピラノシル]-2,3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド(199mg、
 0.153mmol)を、上記参考例53と同様に処理することによって、粗アミンを調製した。一方、9-オクタデシン酸(64.3mg、0.229mmol)を塩化メチレン(2mL)に溶解し、オギザリルクロリド(27μl、0.310mmol)
 10 1)とジメチルホルムアミド(1滴)を加えて、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去して酸クロリドを調製した。先に得た粗アミンをTHF(3mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1mL)の混合溶媒に溶解し、これに調整した酸クロリドのTHF(1mL)溶液を加えた。2時間室温で攪拌後、溶液を酢酸エチルで希釈し、水を加えた。得られた溶液を酢酸エチルで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:1)で精製を行い、標記目的化合物(112mg、収率53%)を得た。

IR ν_{\max} (film) 3300, 1753, 1659, 1549, 1465, 1094, 1024 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (12H, t, $J=6.8$ Hz), 1.25-1.36 (64H, m), 1.41-1.80
 20 (12H, m), 2.10-2.15 (4H, m), 2.17-2.26 (2H, m), 3.22-3.30 (6H, m, containing 3H, s, at 3.28 ppm), 3.38 (3H, s), 3.42-3.50 (2H, m), 3.53 (1H, t, $J=9.3$ Hz), 3.59-3.87 (10H, m), 3.94 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 4.04 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 4.15 (1H, AB-q, $J=17.1$ Hz), 4.26 (1H, q, $J=8.8$ Hz), 4.31 (1H, AB-q, $J=17.1$ Hz), 4.55-4.60 (4H, m), 4.61-4.65 (2H, m), 5.09 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 5.14 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.25
 25 (2H, d, $J=10.7$ Hz), 5.26 (2H, d, $J=10.7$ Hz), 5.32 (1H, d, $J=18.6$ Hz), 5.37 (2H, d, $J=18.6$ Hz), 5.86-5.98 (3H, m), 5.96 (1H, d, $J=4.9$ Hz, NH).

MS (FAB, positive) m/z , 1382 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1404 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 1420 ($\text{M}+\text{K}$)⁺.

HRMS (ESI, positive), calcd. for $\text{C}_{77}\text{H}_{140}\text{NO}_{17}\text{PNa}$: 1404.9757; found: 1404.9741.

試験例 1

ヒト全血TNF α 産生に対する抑制試験 (in vitro)

本試験は、Hartmanらの方法(D.A.Hartman, S.J.Ochalski and R.P.Carlson; The effects of antiinflammatory and antiallergic drugs on cytokine release after
5 stimulation of human whole blood by lipopolysaccharide and zymosan A: Inflamm.
Res., 44, 269 (1995)) に準じて行なった。

健康人のボランティアよりヘパリン存在下末梢血を採取した。全血360 μ lを、
被検化合物のジメチルスルホキシド溶液20 μ lを予め添加した96-wellブ
ロックに加え、更に刺激剤としてリポ多糖(LPS) (E. coli O26:B6
10 由来、Difco社) (終濃度10 ng/ml) 20 μ lを添加後よく混和し、37℃、
5% CO₂の条件下で6時間培養を行なった。培養終了後、4℃に冷却して反応を止
め、直ちに2000 rpmの条件で15分間遠心し、上清の血漿を分離回収した。血
漿中に産生、放出されたTNF α は酵素免疫測定(ELISA) キット(Biosource社) で測定した。被検化合物存在下および非存在下のサイトカイン産生量よ
15 り抑制率を求めた。これら平均抑制率に基づいて、最小二乗法によりIC₅₀値を求め
た。結果を表2に示す。

(表2)

20	試験化合物	IC ₅₀ (nM)
	実施例4の化合物	23
	実施例5の化合物	24
	実施例6の化合物	4.8

25

試験例 2

ヒト全血TNF α 産生に対する抑制試験 (in vitro)

試験例1と同様にして、試験化合物についてIC₅₀値を求めた。結果を表3に示す。

(表 3)

	試験化合物	I C ₅₀ (pM)
5	実施例 6 の化合物	7 0
	実施例 9 の化合物	6 1 1
	実施例 7 の化合物	1 3 9
	実施例 8 の化合物	2 5 1
	実施例 1 0 の化合物	2 3 2
10	実施例 1 1 の化合物	6 6
	実施例 1 2 の化合物	6 1
	実施例 1 3 の化合物	1 8

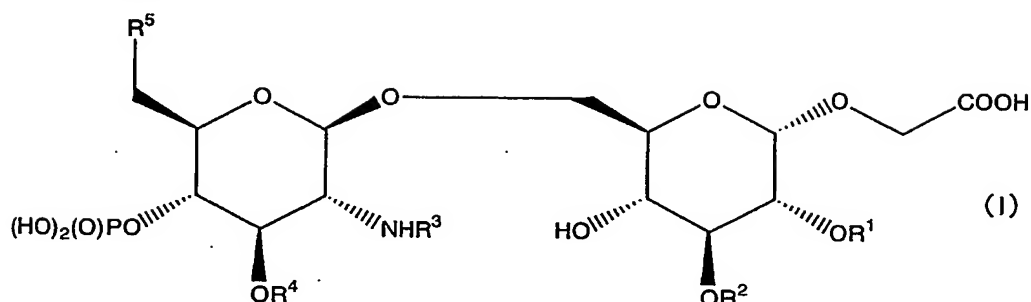
- 15 上記結果より、本発明の化合物は優れたヒト全血 TNF α 産生に対する抑制作用を有することが明らかである。

産業上の利用可能性

- 20 本発明の前記一般式 (I) を有するリピッド A 類縁体、その薬理上許容される塩又はそのエステルは、優れたマクロファージ活性抑制作用を有し、免疫抑制剤又は炎症性疾患、自己免疫疾患若しくは敗血症の予防剤及び／又は治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5 [式中、

R^1 は、水素原子、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_1-C_{20} アルキル基、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルケニル基、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルキニル基を示し、

10 R^2 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_1-C_{20} アルキル基、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルケニル基、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルキニル基を示し、

15 R^3 は、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_1-C_{20} アルカノイル基、下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_3-C_{20} アルケノイル基又は下記置換基群Aから選択された一種又は二種以上の基で置換されていてもよい C_3-C_{20} アルキノイル基を示し、

20 R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基を有していてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、オキシ基を有していてもよい C_2-C_6 アルケニルオキシ基又はオキシ基を有していてもよい C_2-C_6 アルキニルオキシ基を示し、

置換基群Aは、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、オキシ基を有していてもよい C_1-C_{20} アルコキシ基、オキシ基を有していてもよい C_2-C_{20} アルケニルオキシ基、オキシ基を有していてもよい C_2-C_{20} アルキニルオキシ基、 C_2-C_{21} アルキルカルボ

ニル基、 C_1-C_{20} アルキルスルホニル基及び C_1-C_{20} アルキルスルフィニル基からなる群である。]

を有する化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステル。

- 5 2. 請求の範囲第1項において、 R^1 が、無置換又は水酸基、 C_1-C_{20} アルコキシ基、 C_2-C_{21} アルキルカルボニル基、 C_1-C_{20} アルキルスルホニル基若しくは C_1-C_{20} アルキルスルフィニル基を置換基として有する C_2-C_{18} アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩。
- 10 3. 請求の範囲第1項において、 R^1 が、無置換又は水酸基若しくは C_1-C_{20} アルコキシ基を置換基として有する C_2-C_{18} アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩。
- 15 4. 請求の範囲第1項において、 R^1 が、無置換又は3位に水酸基若しくはメトキシ基を置換基として有する、ドデシル基又はテトラデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩。
- 20 5. 請求の範囲第1項において、 R^1 が、ドデシル基又はテトラデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩。
- 25 6. 請求の範囲第1項乃至第5項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^2 が、無置換又は水酸基、 C_1-C_{20} アルコキシ基、 C_2-C_{21} アルキルカルボニル基、 C_1-C_{20} アルキルスルホニル基若しくは C_1-C_{20} アルキルスルフィニル基を置換基として有する C_2-C_{18} アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩。
7. 請求の範囲第1項乃至第5項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^3 が、無置換又は水酸基若しくは C_1-C_{20} アルコキシ基を置換基として有する C_2-C_{18} アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

8. 請求の範囲第1項乃至第5項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^2 が、無置換又は3位に水酸基若しくはメトキシ基を置換基として有する、デシル基、ドデシル基又はテトラデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

5 9. 請求の範囲第1項乃至第5項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^2 が、ドデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

10 10. 請求の範囲第1項乃至第9項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^3 が、 C_1-C_{20} アルカノイル基、 C_3-C_{20} アルケノイル基又は C_3-C_{20} アルキノイル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

11. 請求の範囲第1項乃至第9項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^3 が、ホルミル基、アセチル基、 $C_{11}-C_{20}$ アルケノイル基又は $C_{11}-C_{20}$ アルキノイル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

15

12. 請求の範囲第1項乃至第9項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^3 が、(Z)-9-オクタデセノイル基、(Z)-11-オクタデセノイル基、(E)-11-オクタデセノイル基、9-オクタデシノイル基、ホルミル基又はアセチル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

20

13. 請求の範囲第1項乃至第9項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^3 が、(Z)-9-オクタデセノイル基、(Z)-11-オクタデセノイル基、(E)-11-オクタデセノイル基又は9-オクタデシノイル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

25

14. 請求の範囲第1項乃至第13項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^4 が、無置換又は水酸基、 C_1-C_{20} アルコキシ基、 C_3-C_{20} アルケニルオキシ基、 C_2-C_{21} アルキルカルボニル基、 C_1-C_{20} アルキルスルホニル基若しくは C_1-C_{20} アルキルスルフィニル基を置換基として有する C_1-C_{20} アルキル基である化合物

又はその薬理上許容される塩。

15. 請求の範囲第1項乃至第13項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^4 が、無置換又は水酸基、 C_1-C_{20} アルコキシ基若しくは $C_{11}-C_{20}$ アルケニルオキシ基を置換基として有する C_1-C_{20} アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

16. 請求の範囲第1項乃至第13項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^4 が、3位に水酸基、メトキシ基又は $C_{11}-C_{20}$ アルケニルオキシ基を置換基として有する、デシル基、ドデシル基又はテトラデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

17. 請求の範囲第1項乃至第13項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^4 が、3-ヒドロキシデシル基、3-メトキシデシル基又は $(R)-3-\{(Z)-\text{テトラ-7-デセニルオキシ}\}$ テトラデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

18. 請求の範囲第1項乃至第13項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^4 が、3-ヒドロキシデシル基又は3-メトキシデシル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

19. 請求の範囲第1項乃至第18項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^5 が、ハロゲン原子、水酸基又は C_1-C_4 アルコキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

20. 請求の範囲第1項乃至第18項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^5 が、フッ素原子、水酸基又はメトキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

2 1. 請求の範囲第 1 項乃至第 1 8 項からなる群から選択されるいずれか一項において、 R^5 が、水酸基又はメトキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

2 2. 請求の範囲第 1 項において、 R^1 が、無置換又は 3 位に水酸基若しくはメトキシ基を置換基として有する、ドデシル基又はテトラデシル基であり、 R^2 が、無置換又は 3 位に水酸基若しくはメトキシ基を置換基として有する、デシル基、ドデシル基又はテトラデシル基であり、 R^3 が、(Z) - 9 - オクタデセノイル基、(Z) - 11 - オクタデセノイル基、(E) - 11 - オクタデセノイル基、9 - オクタデシノイル基、ホルミル基又はアセチル基であり、 R^4 が、3 - ヒドロキシデシル基、3 - メトキシデシル基又は (R) - 3 - { (Z) - テトラ - 7 - デセニルオキシ } テトラデシル基であり、 R^5 が、水酸基又はメトキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

2 3. 請求の範囲第 1 項において、 R^1 が、ドデシル基又はテトラデシル基であり、 R^2 が、ドデシル基であり、 R^3 が、(Z) - 9 - オクタデセノイル基、(Z) - 11 - オクタデセノイル基、(E) - 11 - オクタデセノイル基又は 9 - オクタデシノイル基であり、 R^4 が、3 - ヒドロキシデシル基又は 3 - メトキシデシル基であり、 R^5 が、水酸基又はメトキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

2 4. 請求の範囲第 1 項において、

カルボキシメチル 6 - O - [2 - デオキシ - 3 - O - { (R) - 3 - メトキシデシル } - 6 - O - メチル - 2 - { (Z) - 11 - (オクタデセノイルアミノ) } - 4 - O - ホスホノ - β - D - グルコピラノシル] - 3 - O - ドデシル - 2 - O - テトラデシル - α - D - グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6 - O - [2 - デオキシ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - [(Z) - 11 - オクタデセノイルアミノ] - 4 - O - ホスホノ - β - D - グルコピラノシル] - 3 - O - ドデシル - 2 - O - テトラデシル - α - D - グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6 - O - [6 - O - アリルオキシカルボニル - 2 - デオキシ -

3-O-[(R) - 3-ヒドロキシデシル]-2-[(Z) - 11-オクタデセノイル
アミノ]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2
-O-テトラデシル-α-D-グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R) - 3-ヒドロキシデ
5 シル]-6-O-メチル-2-[(Z) - 11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-
ホスホノ-β-D-グルコピラノシル]-3-O-ドデシル-2-O-テトラデシル
-α-D-グルコピラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R) - 3-メトキシデシ
ル]-6-O-メチル-2-[(Z) - 11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホ
10 スホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピ
ラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R) - 3-メトキシデシ
ル]-6-O-メチル-2-[(E) - 11-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホ
15 スホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピ
ラノシド、

カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R) - 3-メトキシデシ
ル]-6-O-メチル-2-[(Z) - 9-オクタデセノイルアミノ]-4-O-ホス
ホノ-β-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラ
ノシド及び

20 カルボキシメチル 6-O-[2-デオキシ-3-O-[(R) - 3-メトキシデシ
ル]-6-O-メチル-2-[9-オクタデシノイルアミノ]-4-O-ホスホノ-β
-D-グルコピラノシル]-2, 3-O-ジドデシル-α-D-グルコピラノシド
からなる群から選択される化合物又はその薬理上許容される塩。

25 25. 請求の範囲第1項乃至第24項からなる群から選択されるいずれか一項に記
載された化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有す
る医薬組成物。

26. 請求の範囲第1項乃至第24項からなる群から選択されるいずれか一項に記

載された化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有するマクロファージ活性を抑制する医薬組成物。

27. 請求の範囲第1項乃至第24項からなる群から選択されるいずれか一項に記載された化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する免疫作用を抑制する医薬組成物。

28. 請求の範囲第1項乃至第24項からなる群から選択されるいずれか一項に記載された化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルを有効成分として含有する炎症性疾患、自己免疫疾患又は敗血症の予防又は治療のための医薬組成物。

29. 医薬組成物を製造するための、請求の範囲第1項乃至第24項からなる群から選択されるいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルの使用。

30. 医薬組成物がマクロファージ活性を抑制する医薬組成物である請求の範囲第29項に記載の使用。

31. 医薬組成物が免疫作用を抑制する医薬組成物である請求の範囲第29項に記載の使用。

32. 医薬組成物が炎症性疾患、自己免疫疾患又は敗血症の予防又は治療のための医薬組成物である請求の範囲第29項に記載の使用。

33. 請求の範囲第1項乃至第24項からなる群から選択されるいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルの薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の予防又は治療方法。

34. 疾病が炎症性疾患、自己免疫疾患又は敗血症である請求の範囲第33項に記載

載の方法。

35. 温血動物がヒトである請求の範囲第33項又は第34項に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07748

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07H15/06, A61K31/7028 // A61P29/00, 31/04, 37/02, 37/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07H15/06, A61K31/7028

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/036433 A (BIOMIRA, INC.), 25 May, 2001 (25.05.01), & JP 2003-514824 A	1-32
A	US 5530113 A (EISAI CO., LTD.), 25 June, 1996 (25.06.96), & EP 536969 A & JP 5-194470 A	1-32
A	WO 01/77133 A (Kabushiki Kaisha Sankyo), 18 October, 2001 (18.10.01), & JP 2001-348396 A	1-32

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 July, 2003 (24.07.03)

Date of mailing of the international search report
05. August, 2003 (05.08.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07748

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 33 to 35

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 33 to 35 substantially pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07H15/06, A61K31/7028 //A61P29/00, 31/04, 37/02, 37/06, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07H15/06, A61K31/7028

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/036433 A (BIOMIRA, INC), 2001.05.25 & JP 2003-514824 A	1-32
A	US 5530113 A (EISAI CO., LTD.), 1996.6.25 & EP 536969 A & JP 5-194470 A	1-32
A	WO 01/77133 A (三共株式会社), 2001.10.18 & JP 2001-348396 A	1-32

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
24.07.03

国際調査報告の発送日
05.08.03

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
弘實 謙二
電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P 7433

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 33-35 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 33-35 は、実質的に治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第17条(2)(a)(i) 及びPCT 規則39.1(iv) の規定により、この国際調査審査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT 規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。